FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1971

THESE

N° 87

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise CRISPIN

Née le 25 juin 1942 - LE CHATELLIER (61)

Externe de l'Hôpital de CAEN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

L'INSULINO–RESISTANCE AU COURS DU DIABETE JUVENILE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

CHEZ UNE JEUNE FILLE DE SEIZE ANS

Président : M. Henri LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise CRISPIN

Née le 25 juin 1942 - LE CHATELLIER (61)

Externe de l'Hôpital de CAEN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

L'INSULINO–RESISTANCE AU COURS DU DIABETE JUVENILE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

CHEZ UNE JEUNE FILLE DE SEIZE ANS

Président : M. Henri LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A mes amis

Qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.
Qu'ils soient ici remerciés et assurés de mon affectueuse reconnaissance.

A mes parents

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A mon amie

Qui aura contribué à l'élaboration de ce travail.
Qu'elle soient ici remerciée et soumise de mon affectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LESTRADET

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et de nous guider dans la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

À Monsieur le Professeur LESTRADET

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse et de nous
guider dans la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur VALLA

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous sommes heureux de lui exprimer ici nos remerciements.

A Monsieur le Professeur VALLA

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous sommes heureux de lui exprimer nos remerciements.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur BONNET

Monsieur le Professeur DESCHAMPS

Monsieur le Professeur LHIRONDEL

Monsieur le Professeur OLIVIER

Monsieur le Professeur PORIN

Monsieur le Professeur VILLEY

I N T R O D U C T I O N

L'insulinorésistance se définit par "un état nécessitant un accroissement des besoins en insuline égal ou supérieur à 200 unités par jour, pendant une durée d'au moins 48 heures en l'absence de toute infection et d'acidose".

Cette définition, pour arbitraire qu'elle soit, est néanmoins admise par tous les auteurs (22 - 31 - 44 - 62 - 64).

Chez les enfants cet accroissement des besoins exprimé en fonction du poids doit atteindre ou dépasser 2,5 unités par kilogramme et par jour (62).

L'insulinorésistance est une affection heureusement rare, touchant un pour mille adultes diabétiques et moins de un pour cinq mille enfants diabétiques (62).

Cette affection connue depuis 1924 (26), soit deux ans après la découverte de l'insuline, a suivi un développement parallèle à celui de l'insuline malgré tous les perfectionnements techniques apportés à sa préparation.

Les nombreux cas publiés depuis lors, ont permis de reconnaître certaines circonstances étiologiques de l'insulinorésistance. Mais ce n'est que depuis une vingtaine d'années que les mécanismes de l'insulinorésistance ont commencé à être connus, et plus particulièrement depuis 1956 grâce à l'utilisation de méthodes radio-immunologiques (9).

Mettant à profit ces notions physiopathologiques nouvelles, l'éventail thérapeutique s'est trouvé considérablement élargi, suffisant le plus souvent pour maitriser cette affection.

Certains cas, cependant, échappent à tous nos traitements. Ces cas évoluant selon des mécanismes que nous ignorons encore, pour la plupart, font toute la gravité de l'insulinorésistance en même temps que toute son actualité.

Nous avons voulu dans ce travail rapporter l'observation d'un de ces cas malheureusement dramatique d'insulinorésistance rencontré chez une jeune fille de 16 ans.

Cette observation a été pour nous l'occasion :

- D'une revue de la littérature, où nous avons tenté de regrouper tous les cas d'insulinorésistance chez les sujets de moins de 20 ans.

- D'un essai de compréhension physiopathologique.

- D'une mise au point thérapeutique.

- Enfin d'une discussion étiologique.

II - OBSERVATIONS

Claudine D. est âgée de 16 ans lorsqu'elle est hospitalisée pour la première fois au C.H.U. de CAEN en Décembre 1967, à l'occasion d'une poussée d'acidocétose rebelle survenant après sept mois d'évolution d'un diabète sucré de l'adolescent.

Dans les antécédents de la jeune fille on retrouve la notion de diabètes familiaux en la personne d'une grand'mère du côté paternel, d'un grand-père et d'une cousine du côté maternel (diabète déclaré à l'âge de 20 ans).

Dans ses antécédents personnels, il n'y a rien de particulier à noter - sinon peut-être le conflit psychologique qui l'opposait à sa famille depuis le remariage de sa mère.

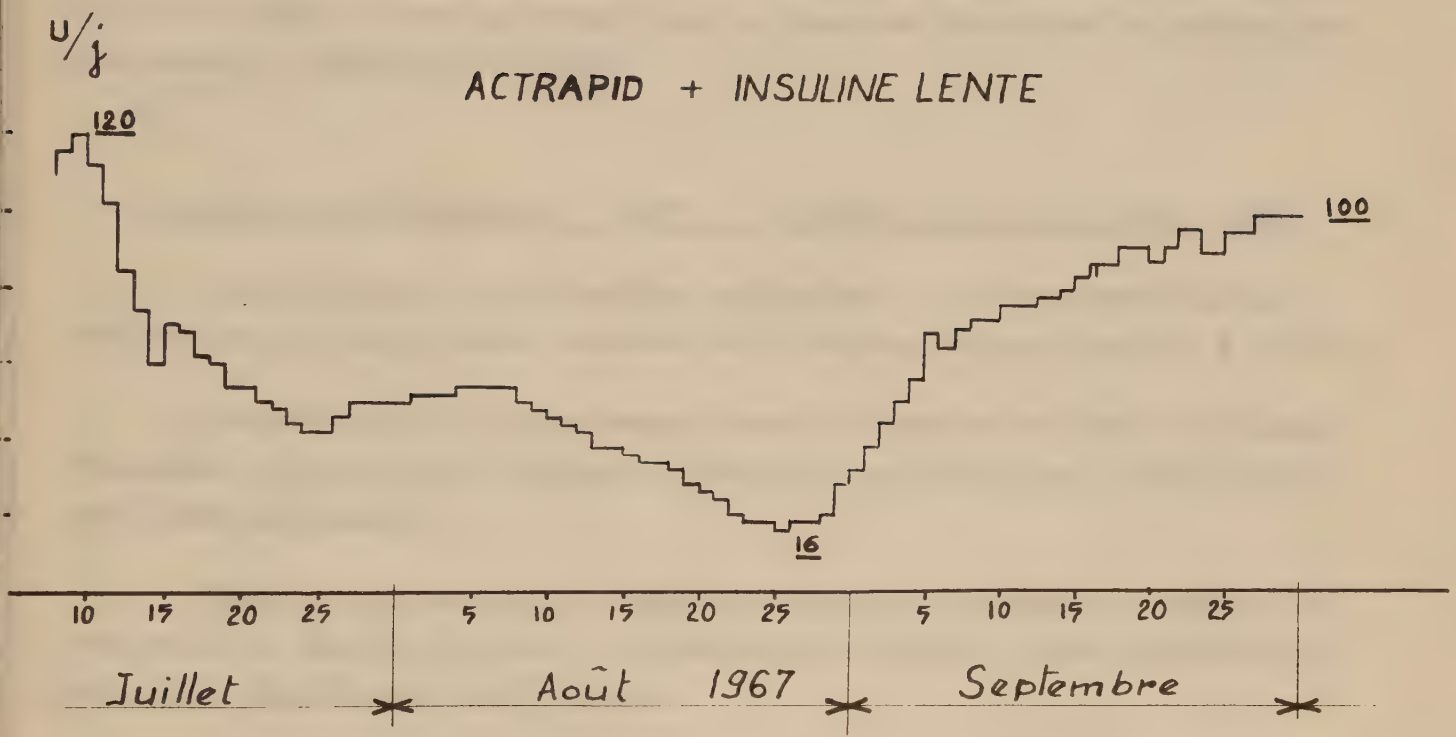
Le début du diabète remonte au mois d'avril 1967, annoncé par un épisode de quelques jours de polyurie, polydypsie qui s'est terminé par un précoma. Claudine est alors hospitalisée à BAYEUX où l'on a quelques difficultés à équilibrer ce diabète qui montre une grande instabilité.

Après deux mois de tatonnements, on réussit cependant à obtenir un équilibre satisfaisant avec l'association d'Insuline Mixte-Novo et d'Actrapid, aux doses journalières respectives de 40-60 unités et 20-30 unités, permettant le retour à la vie normale.

L'été 1967 se passe sans histoire dans une maison de vacances pour jeunes diabétiques. La seule particularité de ce séjour est marquée par l'importante variation des besoins en Insuline, oscillant entre des doses de 100-120 Unités par jour maximum et 16 Unités minimum (fig. 1).

II - OBSERVATIONS

Figure 1



VARIATIONS DES BESOINS EN INSULINE

au cours du séjour en maison de vacances

pour jeunes diabétiques à

Saint-Brieuc

En automne la situation se dégrade.
La présence presque constante de deux ou trois croix de sucre dans les urines et celle, épisodique, d'acétone oblige à augmenter régulièrement les doses tandis que des accidents hypoglycémiques viennent compliquer l'évolution (3 X et 6 XI).
Fin novembre, malgré les doses complémentaires de 10 Unités d'Actrapid, deux à quatre fois par jour et l'élévation de l'Insuline Retard de 48 à 62 Unités, la cétosurie s'installe en permanence en même temps qu'apparaît une altération de l'état général avec amaigrissement, polyurie, polydypsie, qui impose l'hospitalisation en service spécialisé.

C'est ainsi que le 7 Décembre 1967, la jeune Claudine D entre au C.H.U. de CAEN où nous la voyons pour la première fois dans le service des Professeurs LHIRONDEL et VALLA.

I - Première hospitalisation - CAEN - 7 Décembre 1967 - 4 Janvier 1968

A son entrée : la conscience est normale, la déshydratation peu marquée, malgré une réserve alcaline à 38 volumes et une glycémie à 6 gr.3.

La réanimation intraveineuse aussitôt entreprise réduit rapidement l'acidose. Cependant les besoins en Insuline ne suivent pas l'évolution parallèle habituelle.

Bien au contraire, les doses d'Insuline ne cessent de croître. On recherche un trouble éventuel de résorption ou quelque foyer infectieux. Mais tous les examens sont normaux.

Le changement de l'Insuline-Novo au profit de l'Insuline Protamine-Zinc (le 15 Décembre) n'est suivie d'aucune amélioration.

Fin décembre, les doses atteignent 140 Unités d'Insuline Protamine-Zinc et 50-60 Unités d'Actrapid sans que s'observe la moindre tendance à la résolution de la cétosurie et de la glycosurie.

Le clergement de l'Inquisiteur en proie à l'
dre (Le 15 Décembre) mieux encore d'homme audit

Un cycle glycémique fait le 26 Décembre 1967 est très significatif du profond déséquilibre de ce moment :

8 h	.....	0,87 o/oo
11	.....	4,11
14	.....	8,00
17	.....	7,60
20	.....	6,72
23	.....	8,00
2	.....	3,90
5	.....	3,10
8	.....	4,32

Pensant alors à une Insulinorésistance on adresse la jeune fille à l'Hôpital Hérold dans le service du Professeur LESTRADET, en vue d'un bilan plus complet.

II - HEROLD - 4 Janvier 1968 - 5 Avril 1968

A son entrée dans le service le 4 Janvier 1968, la jeune fille présente un état général apparemment bien conservé malgré la cétosurie permanente depuis 6 semaines et un amaigrissement de près de 8 Kgs. (56 Kg pour une taille de 1 m 59).

L'examen clinique est totalement négatif :

- Pas de lipodustrophies.
- Pas de signes infectieux.
- Pas de gros foie.
- Pas de trouble endocrinien évident.

Devant un tel tableau, on pense d'emblée à un effet Somogyi dû à un surdosage en Insuline.

L'essai de réduction des doses d'Insuline (70 Unités) se solde rapidement par un échec : 24 h à peine après le début de l'épreuve notre malade développe une poussée d'acidocétose sévère avec une chute de la réserve alcaline à 17,5 volumes et une aggravation de l'état général.

Force est donc de reprendre la réanimation intraveineuse et l'Insulinothérapie à la demande. Les doses d'insuline regrimpent très vite à 200 Unités et plus, atteignant le 10 Janvier 310 Unités.

Il ne fait plus de doute que nous avons affaire à un cas d'insulinorésistance authentique devant lequel nous allons devoir discuter différentes étiologies possibles.

La première hypothèse retenue est celle d'une déplétion potassique qui pourrait s'expliquer par le déséquilibre prolongé du diabète.

Le bilan potassique effectué le 8 Janvier renforce cette hypothèse en se montrant franchement négatif (-100 meq). Devant un tel résultat on décide d'augmenter l'apport potassique sous forme de Chlorure de Potassium et de Gluconate de Potassium et de tenir un bilan potassique précis (fig.II)

Le 11 Janvier le bilan est nettement positif.

Ce même jour on observe pour la première fois la disparition de la cétosurie.

Cependant cette amélioration n'est que passagère. Dès le lendemain la cétosurie réapparaît. Les doses augmentent à nouveau, malgré l'apport considérable du potassium.

Au cours des premiers jours d'hospitalisation de notre malade nous sommes frappés par l'abondance de la diurèse (fig. III), dont le volume oscille entre 5 et 7 litres par jour, atteignant même le chiffre impressionnant de 10 litres le 13 Janvier.

Cette diurèse considérable s'accompagne d'une glycosurie non moins impressionnante de 300 à 400 grammes par jour. Une telle diurèse paraît bien supérieure à celle que l'on pourrait s'attendre étant donné la valeur de la glycémie.

Aussi se demande-t-on si cette polyurie n'est pas en partie due à une potomanie, voir même à un diabète insipide associé.

Dans cette hypothèse on pense qu'il est peut-être possible de freiner cette diurèse, et c'est dans ce but que l'on soumet notre malade à des extraits de Post-Hypophyse.

Le traitement débute le 15 Janvier sous forme de prises nasales (4 par jour).

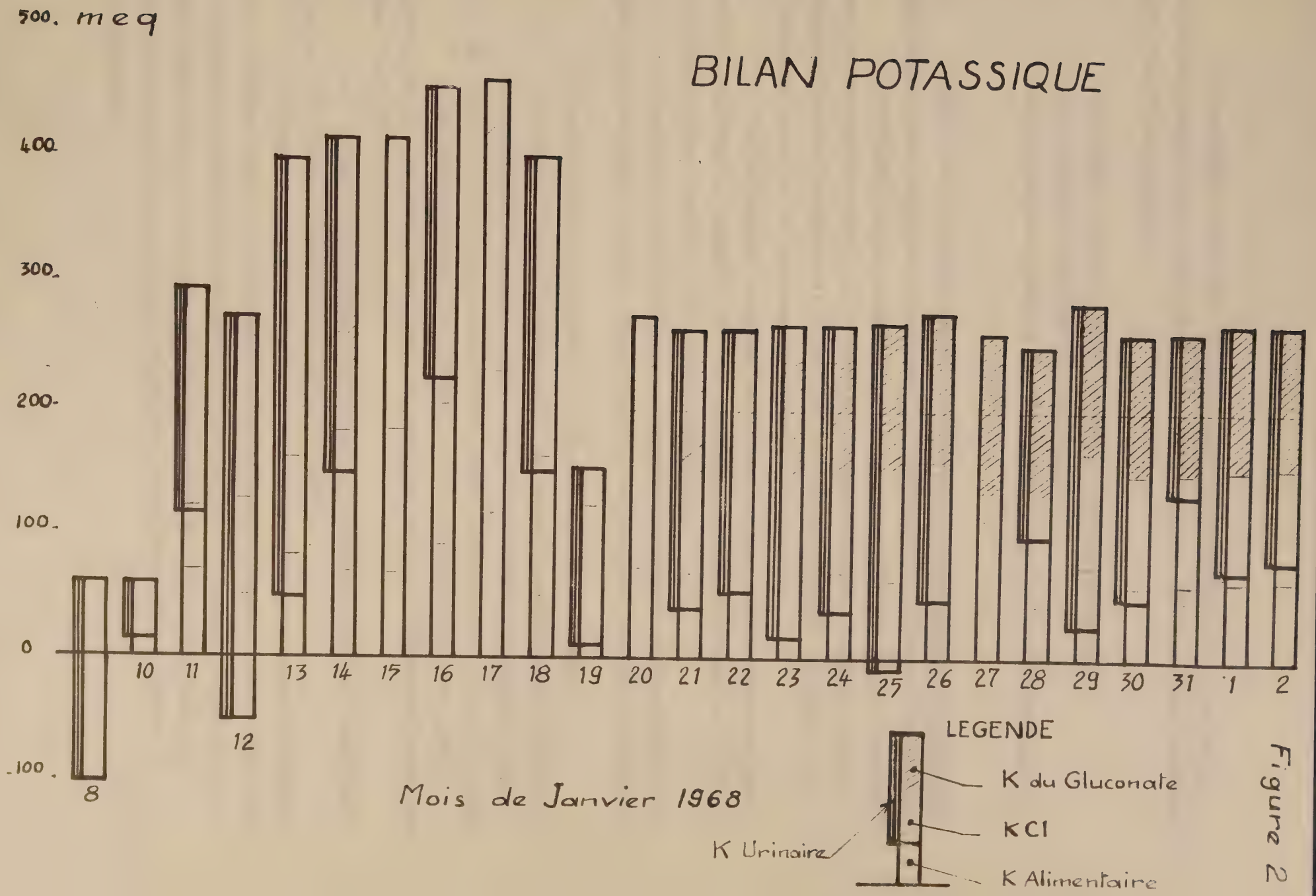

500. meq
BILAN POTASSIQUE
400
300
200
100
0
-100
8
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
1
2
Mois de Janvier 1968
LEGENDE
K du Gluconate
KCl
K Urinaire
K Alimentaire

Figure 2

On constate aussitôt non seulement une réduction de la diurèse autour de deux litres, mais fait plus étonnant, une amélioration spectaculaire de l'état général :

- le poids reprend (54 Kg le 14.1. - 59 Kg le 20.1.)
- la Cétosurie disparaît complètement.
- La glycosurie diminue (de 200 grammes le 16.1. à 18 grammes le 19.1.)

Malgré la réduction rapide de l'insuline des malaises hypoglycémiques surviennent faisant interrompre le traitement cinq jours plus tard.

L'amélioration se maintient quelques jours tandis que la diurèse remonte progressivement. Le 25 Janvier le déséquilibre s'amorce avec la réapparition de la cétosurie alors que la diurèse atteint 9 litres et la glycosurie plus de 400 grammes par jour.

La Post-Hypophyse reprise le 28 Janvier par voie intramusculaire assure à nouveau le contrôle de la diurèse mais sans entraîner cette fois la réduction des besoins en insuline. (Fig. III)

Le potassium et la diurèse ne pouvant plus être en cause nous devons chercher dans d'autres directions une explication à cette résistance.

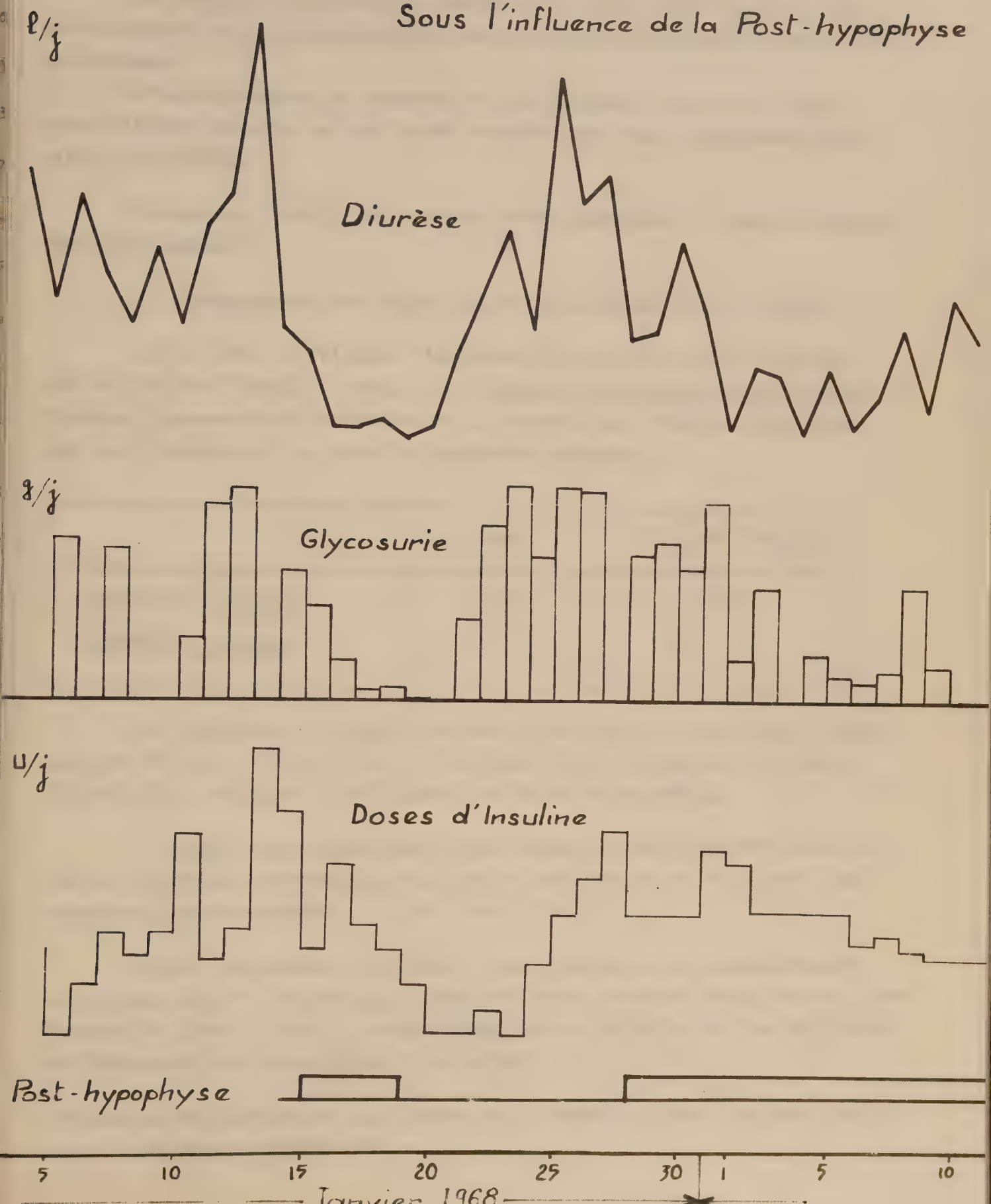
En analysant les résultats du laboratoire on note que :

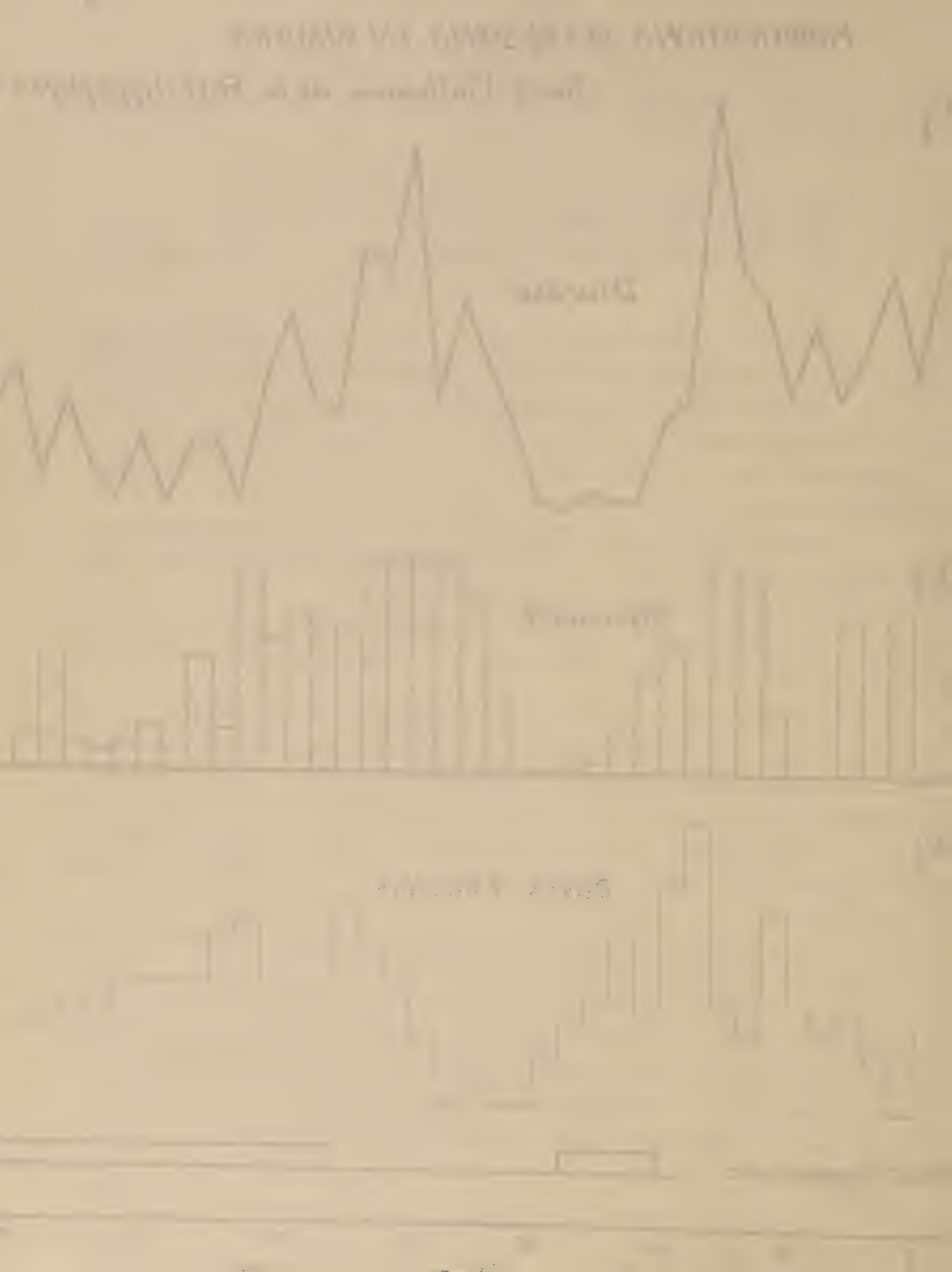
- le bilan électrolytique est à ce moment complètement équilibré.
- les lipides sansuins sont à des taux normaux : lipidémie entre 7,25 gr o/oo et 10 gr o/oo, cholestérol entre 2,55 gr o/oo et 2,90 gr o/oo.
- l'électrophorèse (15.1.1968) montre un taux normal de gamma-globulines (11 gr o/oo) confirmée un peu plus tard par l'immuno-électrophorèse (4.3.1968) = 12 gr o/oo.
- La fonction hépatique est normale (cependant l'étude approfondie n'a pas été faite, ne paraissant pas justifiée).
- L'exploration surrénalienne nous montre un taux normal d'élimination urinaire dans 17 cétostéroïdes (9,9 mg par 24 heures). Par contre les 17 hydroxystéroïdes sont augmentés (10,50 mg par 24 heures) ainsi que le taux plasmatique du cortisol (18 micro-grammes/100 ml). Mais ceci est banal au cours d'un diabète mal équilibré sollicitant les défenses de l'organisme.

Figure 3

MODIFICATIONS DES BESOINS EN INSULINE

Sous l'influence de la Post-hypophyse





Les diverses explorations, pulmonaires, O.R.L. et urinaire, tant radiologiques que cyto-bactériologiques confirment l'absence de tout foyer infectieux.

L'exploration de la thyroïde et des gonades n'a pas été faite, aucun élément clinique ne nous ayant orienté vers une perturbation hormonale de cet ordre.

Néanmoins, trois faits nouveaux vont apparaître à l'issue d'examens plus spécialisés :

1 - l'existence d'un foyer infectieux dentaire (le 26.1.1968).

2 - la mise en évidence d'un taux d'anticorps élevé. Cet examen fait à l'Hôpital Hérold *, selon une technique radio-immunologique dosant l'indice d'association (c'est-à-dire le pourcentage d'insuline traceuse liée par l'anticorps) a donné les résultats suivants :

	A Jeun	1 h après insuline
Incubation 1 heure	13,3 %	10,4 %
Incubation 3 jours	51 %	42 %

Ces résultats soulignent un pouvoir de liaison anormalement accru, mais pas de façon exceptionnelle : certains sujets présentant un indice d'association supérieur à 50 % après une heure d'incubation.

3 - Enfin nous apprendrons, mais beaucoup plus tard (1970) que le taux de l'Hormone Somatotrope, dosé sur un prélèvement du 15.1.1968 est considérablement augmenté : 50 mµg /ml.

Devant ces données nouvelles la cure dentaire est immédiatement entreprise, elle va se prolonger plusieurs mois. Pendant cette période, nous décidons de jouer à fond la carte immunologique et de tenter les différentes thérapeutiques préconisées à cet effet.

* Groupe de Recherches sur le Diabète et la Nutrition chez l'enfant dirigé par le Professeur LESTRADET.

En premier lieu, nous procédons au changement de l'insuline-mixte (IPZ) par une insuline de porc pur (Semi-lente). Ceci en raison d'un pouvoir de liaison habituellement plus faible des anticorps vis à vis de l'insuline de porc que de l'insuline de boeuf. (1)

Ce changement effectué le 7.2. survient au cours d'une période d'amélioration sensible avec disparition complète de la cétosurie. Mais les doses d'insuline nécessaires sont encore élevées (240 U.). Quelques jours après le changement d'insuline les besoins descendent à 180 U.

Le 18 et 19, la glycosurie décroît et disparaît entraînant une chute de l'insuline à 100 U. (Tableau A).

Pourtant début Mars, l'équilibre cède à nouveau spontanément.

Nous décidons alors d'utiliser une deuxième arme thérapeutique : l'ACTH (43-74).

Ce traitement débute le 5 Mars et sera poursuivi jusqu'au 1er Avril à raison de 40 Unités par jour.

Après une augmentation des besoins en insuline les sept premiers jours, on assiste à une chute brutale de l'insuline (60 U. le 13.1.)

Cependant les doses ne tardent pas à remonter tandis que l'acétone reparait : une croix ou quelques traces de temps à autre.

On essaie alors l'association le 21.3.68 d'une biguamide (Inseral) à raison de 4 comprimés par jour, puis 6 comprimés par jour. Ce traitement s'avérant sans effet, il est abandonné 10 jours plus tard.

Jusqu'à la fin du séjour un équilibre relativement satisfaisant se maintient sous ACTH moyennant les doses de 180-200 Unités par jour, d'insuline retard.

A ce moment, la jeune fille, lassée de ce séjour prolongé loin de sa famille, réclame sa sortie.

Elle quitte le service contre l'avis médical le 5 Avril avec 210 Unités d'insuline et 6 grammes de CLK.

De retour chez elle, la cétosurie, qui n'a pas tardé à se manifester après l'arrêt de l'ACTH, se maintient maintenant constamment. Elle entraîne une ascension très rapide des doses d'insuline qui passent de 210 U. le 7 Avril à 450 U. le 25 Avril.

Devant une telle évolution, on se résout à utiliser, à partir du 2 Mai, les immunodépresseurs.

Malgré les doses de 6 comprimés par jour de Chloraminophène le déséquilibre s'accentue évoluant progressivement vers un précoma qui conduit à nouveau notre malade au C.H.U. de CAEN, dans le service des Professeurs LHIRONDEL ET VALLA.

III - Retour à CAEN - 30 Mai - 8 Juillet 1968

Au cours de ce nouveau séjour du 30 Mai au 8 Juillet, le diabète va présenter une instabilité remarquable, oscillant entre l'acidocétose sévère nécessitant des doses d'insuline de plus de 1.000 unités par jour et des accidents hypoglycémiques ramenant les doses d'insuline à moins de 50 U. par jour (fig. 4 et tableau B).

La correction de chacun de ces états paraissant favoriser le suivant, on se verra obligé de maintenir l'insuline retard pendant les épisodes hypoglycémiques afin de tenter de rompre le cercle vicieux.

Cependant l'état général est assez satisfaisant -

Aussi, le 8 Juillet, malgré cette instabilité laisse-t-on partir la jeune fille en colonie de vacances pour Jeunes Diabétiques dans le Midi, pensant qu'un tel changement pourrait peut-être avoir une action favorable.

Mais ces vacances s'avèrent dramatiques. La jeune fille doit être hospitalisée à deux reprises à Marseille :

- Le premier séjour (15 Juillet) est marqué par une amélioration surprenante après passage à l'insuline ordinaire seule aux doses de 200 Unités.

- Le deuxième séjour (24 Juillet) se montre cette fois impuissant à résoudre la nouvelle poussée d'acidocétose.

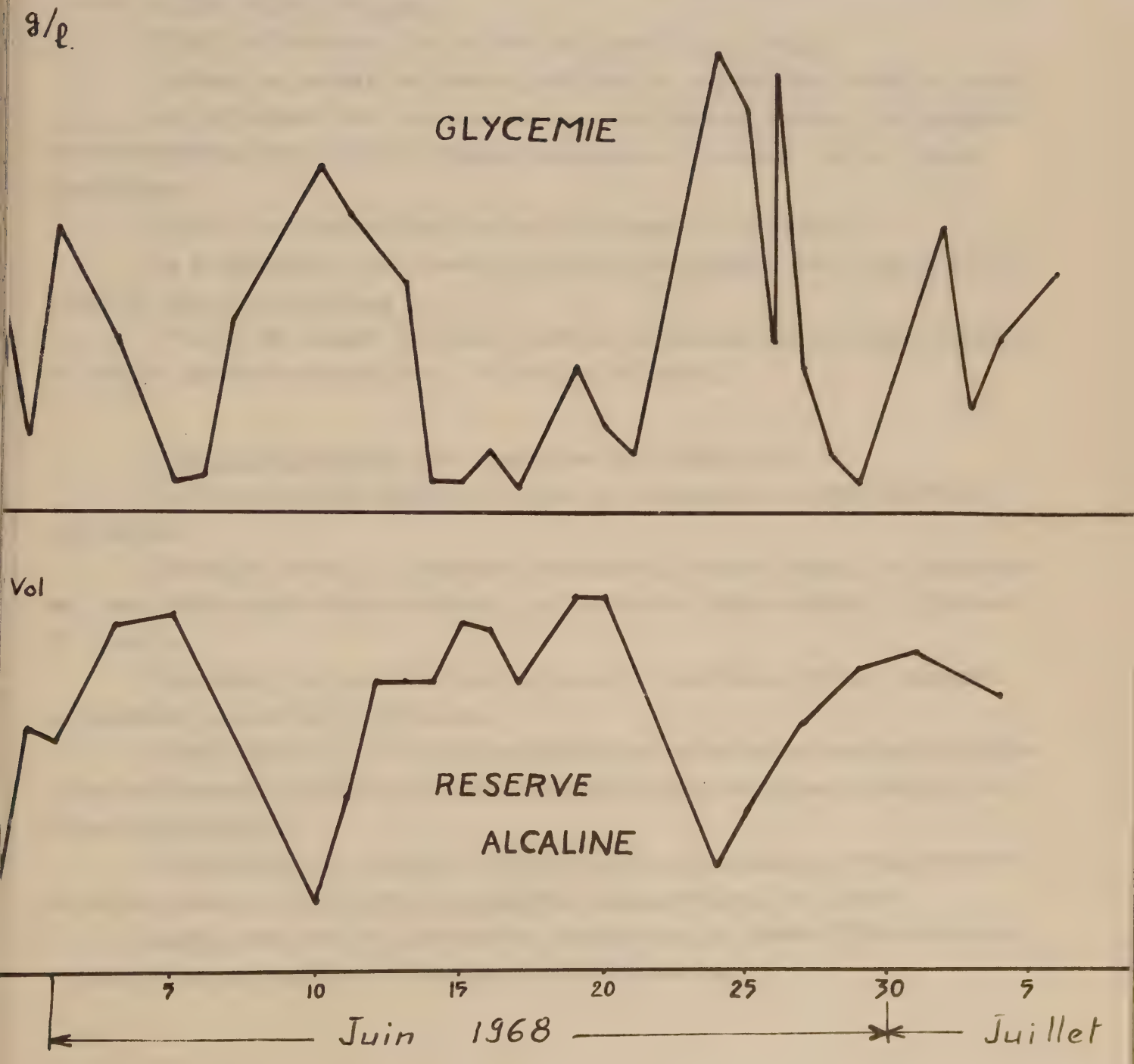
Aussi est-ce dans un état alarmant que s'effectue le retour à l'Hôpital de CAEN le 1er Août.

IV - Nouvelle hospitalisation - CAEN - 1er Août 1968 - 9 Janvier 1969

A son retour dans le service la malade a perdu 10 Kgs (52 Kgs). La RA est à 37,7 vol.

Figure 4

Mise en évidence de l'instabilité du diabète pendant la période de Juin 1968



Malgré les perfusions quotidiennes de sérum bicarbonaté et l'accroissement de l'insuline de 340 à 650 Unités en dix jours, la RA reste basse.

A partir du 11 Août, c'est par centaine d'unités que sont augmentées les doses atteignant : 1.300 U. le 12.8.

2.000 U. le 23.8.

3.600 U. le 4.9.

A ces doses, la RA remonte, mais la cétosurie se maintient à 2 et 3 croix et le poids à 50 kgs.

L'ACTH réintroduit le 10 Août est resté sans action.

Pendant ce temps, de graves problèmes de réanimation vont se poser.

Les cathéters sont de plus en plus difficiles à poser. De nombreuses dénudations ont déjà été rendues nécessaires laissant peu de veines abordables.

L'état de notre malade devient extrêmement angoissant.

Le 8 Septembre, les doses d'insuline atteignent leur taux maximum : 4.200 U. par jour. (Tableau C).

C'est à ce moment que nous recevons du Canada une nouvelle insuline de faible pouvoir antigénique : l'Insuline Sulfatée.

L'Insuline Sulfatée est commencée le 9 Septembre.

Le 10, les doses tombent du jour au lendemain de 3.725 unités à 225 unités.

En trois jours, la cétosurie disparaît. L'état général se transforme. Les vomissements disparaissent. La courbe de poids reprend (5 Kgs en 10 jours).

Cependant, il persiste une glycosurie importante et une polyurie. On continue encore les perfusions.

Début Octobre, un épisode septicémique entraîne un nouveau déséquilibre rapidement jugulé dès l'élimination du foyer septique (cathéter) et l'antibiothérapie.

L'évolution se poursuit favorablement avec quelques rares poussées de cétose cèdant facilement à de petites augmentations des doses.

Après deux mois de ce nouveau traitement, la jeune fille retourne 3 jours dans sa famille à l'occasion du 11 Novembre.

Ce court séjour au domicile marque la fin de cette heureuse période de stabilité :

- Dès le 15 Novembre la cétosurie se réinstalle à 3 et 4 croix. Elle ne cèdera plus malgré l'augmentation des doses, l'association d'insuline ordinaire et de Durasuline, la reprise des perfusions (sérum bicarbonaté + THAM) l'ACTH et l'Endoxan débuté le 22 Novembre. (Tableau D)

L'évolution va se compliquer d'autres accidents septicémiques ayant pour point de départ le cathéter (Protéus, Candida). Ces accidents, en même temps qu'ils entretiennent le déséquilibre et épuisent la malade, posent à nouveau de graves problèmes de réanimation puisqu'ils obligent à supprimer les cathéters.

Un premier coma survient le 5.1.1969. Claudine en ressort très diminuée. Les jours suivants après un léger mieux elle demande une sortie de 48 heures.

Et c'est pendant ce court séjour à domicile qu'elle meurt d'un deuxième coma diabétique le 12 Janvier 1969, 13 mois après le début de l'I.R.

III - REVUE DE LA LITTERATURE

Depuis le premier cas d'insulinorésistance décrit par Falta en 1924, de nombreuses observations ont été rapportées dans la littérature principalement par les auteurs anglo-saxons.

Smélo, dès 1948, établit la première statistique avec 54 cas (75).
Davidson et Eddelman en 1950 en relèvent 50 autres (22).
De 1940 à 1960 Shipp en observe 34 cas à la Joslin (74) Clinic.
La dernière statistique due à Oakley rapporte en 1967 41 cas (64).

En France, les premières observations ont été publiées en 1956 par Boulin et Lapresle (14), puis en 1959 - 1960 par Larcan (49) Dérot (23), Lamotte (48), Justin Besançon (44). Depuis lors d'autres observations ont suivi, mais elles ne concernent toutes que des sujets adultes.

A l'heure actuelle, nous n'avons retrouvé dans la littérature que 25 cas d'insulinorésistance chez des sujets de moins de 20 ans.

Ces 25 observations auxquelles nous avons ajouté la nôtre (cas 26), se trouvent résumées dans le tableau I.

Quelques remarques préalables :

1°) - Nous avons rassemblé dans le tableau I tous les cas publiés comme d'authentiques insulino-résistances.

Or nous verrons plus loin qu'il n'est pas sûr que tous ces cas soient à retenir dans le cadre des insulinorésistances vraies qui seules concernent notre travail.

TABLEAU I

CAS	REF.	SEXE	AGE (an)	DUREE DU DIABETE AVANT L'I.R	DUREE DE l'I.R.	DOSE MAXIMUM (Unités/Jour)	ANTICORPS	AFFECTION ASSOCIEE	EVOLUTION
1	79	F	10			300		Aucune	Reste résistant
2	50	M	17	1,5 an		220		Dysfonctionnement hépatique	Equilibré avec 80 U. après l'arrêt momentané de l'insuline
3	57	M	1,1	5 mois	4 mois	60 - 100		Dysfonctionnement hépatique	Equilibré par un régime seul
4	78	F	16	1 an			+ par tests biologiques	Hyperlipémie Trouble de la fonction hépatique	Equilibré avec 500 - 750 U après chute de la lipémie Devenir inconnu
5	72	F	18	2,5 ans	10 mois	1630	– par méthodes biologiques	Nombreuses infections	Décès par coma diabétique
6	67	M	4		5 ans	280		Lipodystrophies Cirrhose	Décès
7	75	F	18		5 ans	500 - 5000	+ par test sérologique	Porphyrie	Encore résistante au moment de la publication
8	42	F	13	14 mois	11 mois	160 - 19200		Abcès Septicémie	Décès par nécrose corticale du rein
9	39	F	18	5 ans	8 mois	60 - 212		Résistance périodique	Equilibré avec 56 U. après traitement par les Corticoïdes
10	61	F	5	1 an	4 mois	90 - 252		Aucune	70 U après changement d'insuline
11	63	F	13	d'emblée résistant		236	– par PCA test	Affection hépatique	Equilibré sous Prednisone avec 156 U d'insuline
12	56	F	6	6 mois	6 mois	120 - 200	+ par test serologique	Lipodystrophies	Equilibré sous corticoïdes avec 80 U
13	28	F	15	d'emblée résistant	1,5 an	600 - 38000	– par méthode biologique	Acanthosis nigricans	Rémission spontanée
14	71	F	14			360	+ par méthode radioimmunologique	Affection hépatique Anémie hémolytique	Echec des Corticoïdes Equilibré sous Phenformine avec 150 U
15	37	M	10	3 mois	5 mois	150	+ à l'insuline de boeuf	Aucune	Equilibré par 50 U d'insuline de porc
16	11		10			130	+ *		
17			22 mois			54	+		
18			5			700	+		
19			2			65	+		
20	60	M	14			200 - 300			Equilibré avec 40 U d'insuline sulfatée
21		M	13	5 mois	8-10 jours	116 - 210			65 U après changement d'insuline
22	74	F	14	1 an	1,2 an	470	Capacité de liaison ; 700	Abcès de cuisse	82 U d'une autre insuline
23	40	F	10	4 mois	11 mois	60 - 200	+ à l'insuline de boeuf	Aucune	35 U d'insuline de porc
24	62	M	10	6 mois		150 - 180	+ à l'insuline de boeuf	Aucune	Echec de la Prednisone Equilibré avec 20 - 50 U d'insuline de porc
25	81	M	17			300	–	Lypodystrophie	Equilibré après greffe d'adénome pancréatique avec 200 U. Puis diminution à 125 U après le rejet
26	–	F	16	8 mois	13 mois	4 - 200	+	Anémie	Décès par coma diabétique

* 16 Capacité de liaison = 130
17 " " " = 1500
18 " " " = 1250
19 " " " = 1350

2°) - Ce tableau présente un certain nombre de lacunes. Celà tient :

- D'une part au fait qu'un certain nombre d'observations sont antérieures aux méthodes d'exploration modernes, en particulier radio-immunologiques.

- D'autre part à l'absence d'observations cliniques pour un petit nombre de cas (16 à 22) rencontrés à l'occasion d'autres travaux.

- et enfin au caractère imprécis de certaines des observations.

Malgré ces réserves, ce tableau permet de dégager quelques un des caractères évolutifs essentiels de l'insulinorésistance au cours du diabète juvénile.

1°) - SEXE - AGE

Sur les 26 cas que nous avons réunis nous avons 14 filles et 8 garçons, 4 ne sont pas précisés, leur âge varie de 22 mois à 18 ans, se répartissant comme suit :

7 de moins de 6 ans
11 entre 10 et 14 ans
8 de 15 à 18 ans

2°) - DUREE DU DIABETE AVANT LE DEBUT DE L'INSULINORESISTANCE

- Douze fois sur quinze le diabète a évolué sans histoire pendant une durée de deux mois à cinq ans, équilibré avec des doses d'insuline de 20 à 60 unités par jour.

- Trois fois le diabète s'est montré d'emblée résistant (cas 3 - 11 - 13).

Le cas n° 3, un nourrisson de 25 mois ne fut jamais équilibré malgré les doses de 60-100 Unités par jour.

Le cas n° 11, exigea d'emblée plus de 200 unités.

Quant au cas n° 13, il atteint très rapidement 600 Unités sans aucun résultat.

3°) - DUREE DE L'INSULINORESISTANCE

Cette notion comme la précédente est naturellement imprécise à quelques semaines près, voire quelques mois, selon que l'on associe le début de l'insulinorésistance au moment où s'amorce le déséquilibre ou au moment où les doses atteignent celles définissant l'insulinorésistance.

On retient cependant des variations de quelques jours à 5 ans.

Mais, il est probable que cette durée puisse être supérieure, certains des cas étant encore résistants au moment où ils ont été rapportés. (cas 1 - 4 - 7).

4°) - DOSES MAXIMUM D'INSULINE

Les doses maximum d'insuline pour surmonter l'insulinorésistance sont de l'ordre de :

- moins de 100 unités par jour, dans 2 cas.
- 400 à 700 unités par jour dans 2 cas.
- 100 à 300 unités par jour dans la majorité des cas (16 sur 26).
- de plusieurs milliers d'unités dans 6 cas.

Nous avons regroupé dans le tableau II, la répartition des doses d'insuline en fonction de l'âge des patients.

TABLEAU II

Répartition des doses d'Insuline (en Unités par 24 H) en fonction de l'âge des patients

Groupe I moins de 6 ans			Groupe II - 10-14ans			Groupe III -15-18 ans		
Cas	Age	Doses maximales d'I/j	Cas	Age	Doses maximales d'I/j	Cas	Age	Doses maximales d'Insuline/Jour
3	25 m	60-100	1	10	300	2	17	220
6	4 ans	280	8	13	800-19.200	4	16	2.100
10	5 ans	90-252	11	13	236	5	18	1.630
12	6 ans	120-200	14	14	360	7	18	500-5.000
17	22 ans	54	15	10	150	9	18	212
18	5 ans	700	16	10	130	13	15	600-38.000
19	2 ans	65	20	14	200-300	25	17	300
			21	13	210	26	16	4.200
			22	14	470			
			23	10	300			
			24	10	150-180			

des problèmes

Groupe I noirs de 6 ans		groupe II - [illegible]		groupe I'I - [illegible]
Age	Donnée numéro- Les [illegible]	Age	Donnée numéro- Les [illegible]	Age
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Mais pour que ces chiffres aient tout leur sens, il faut rappeler que les besoins normaux chez les très jeunes enfants sont de l'ordre de 0,5 à 15 U/Kg/J. Ainsi, des doses de 54, 65, 100 unités chez des enfants de 2 ans (de 10 Kgs environ) représentent-elles, en réalité, des doses 10 à 15 fois supérieures à la normale. Ce qui peut être assimilé grosso modo aux doses de 200 à 300 unités observé chez des sujets de 10-15 ans.

Nous remarquons alors dans le tableau II, que les besoins en insuline des groupes I et II sont dans l'ensemble assez homogènes et modérés. La moyenne se situant autour de 150 à 300 unités.

Au contraire, dans le groupe III se trouvent des insulinorésistances beaucoup plus sévères de plusieurs milliers d'unités.

5°) - RECHERCHE D'ANTICORPS

La recherche des anticorps a pu être faite sur 18 patients :

14 ont une réponse positive

4 ont une réponse négative.

Mais, il faut apporter quelques réserves quant aux réponses obtenues avant l'utilisation des méthodes raido-immunologiques (Cas 1, 4, 5, 7, 11 et 12).

Nous savons, en effet, que les méthodes biologiques utilisant le pouvoir de neutralisation du sérum des sujets insulinorésistants - (Cas 4 et 5) sont très peu sensibles, de même que les méthodes sérologiques de précipitation (cas 7) ou de fixation du complément (Cas 12) sont très contestables quant à leur signification.

Seul le PCA test (Passive Cutanéous Anaphylaxis) utilisé et mis au point par Oakley (Cas 11) serait une méthode sensible et fidèle, comme l'ont montré les travaux ultérieurs de son auteur (1959).

Chez les 12 autres sujets testés, échelonnés de 1961 à 1970, les méthodes radio-immunologiques dosant soit la capacité de liaison des anticorps soit l'indice d'association, ont décelé 11 réponses positives et 1 seule négative (Cas 25) :

- 3 cas ont montré un pouvoir de liaison très accru vis à vis de l'insuline de boeuf et normal vis à vis de l'insuline de porc (Cas 15, 23, 24).

- Dans le cas 19, on note un pouvoir de liaison (1.350 U) bien supérieur à ce que laisseraient supposer les besoins en insuline (65 U/J.).

6°) - AFFECTIONS ASSOCIEES

13 sujets ont présenté à un moment donné de leur évolution une ou plusieurs affections associées.

1 - Infections :

Nous retrouvons la notion d'infections dans trois observations.

Dans l'observation de Schloss (Cas 5).

L'insulinorésistance paraît suivre une évolution parallèle à celle de l'infection :

Le diabète déclenché à l'occasion d'une poussée de furoncles est suivi d'une rémission d'un an après la guérison de l'infection.

Par la suite chaque nouvelle poussée infectieuse (furoncles, abcès, affections respiratoires) entraîne une augmentation des besoins en insuline un peu plus élevée tandis que la sensibilité pendant les phases de guérison diminue peu à peu jusqu'à ne plus se rétablir malgré les doses de 900 U/J et plus (maximum 1.630 U/J).

Dans l'observation de Hubble (Cas 8)

L'infection n'intervient qu'à la phase terminale, après 10 mois d'évolution d'une insulinorésistance sévère. Les abcès et la septicémie observés ne sont que des complications secondaires aux injections répétées d'insuline à doses très élevées.

Dans l'observation de Shipp et Cunningham (Cas 22)

Sur cette observation nous n'avons que très peu de précisions mais il semble que, là aussi, les abcès de cuisse ne viennent qu'émailler l'évolution d'une insulinorésistance prolongée (supérieure à 1 an) probablement d'origine immunologique (pouvoir de liaison = 700 U).

2 - Affections hépatiques

a) Dans 3 cas nous nous trouvons en présence d'affections hépatiques majeures :

- Une cirrhose chez un enfant de 4 ans (Cas 6)
- Une fibrose hépatique secondaire à une hépatite (Cas 11)

Toutes deux confirmées par des tests biologiques et la biopsie.

- Une affection hépatite reconnue cliniquement et biologiquement mais avec biopsie normale (Cas 14).

b) 3 autres cas présentent des troubles mineurs de la fonction hépatique (Cas 2, 3, 4) :

- Dans le cas n° 2; ce dysfonctionnement hépatique a été apprécié sur des épreuves fonctionnelles montrant l'inéfficacité de la reprise glycogénique du foie.

- Dans le cas n° 3, décrit par Mason, il a pu être démontré que le foie était incapable de transformer le glucose en glycogène alors que cette fonction était normale pour le fructose et la galactose.

Dans ces deux cas un déficit enzymatique a été évoqué à l'origine de ces troubles.

- Dans le cas n° 3, nous n'avons aucune précision.

3 - D'autres affections ont été signalées, telles les lipodystrophies dans les cas 6, 12, 25.

Mais dans ces trois cas les lipodystrophies se sont constituées à la suite d'injections d'insuline fréquentes à des doses importantes.

Il faut noter, encore, une Porphyrie (Cas 7) et enfin une Xanthomatose (Cas 4). Cette dernière affection survenue après un an d'évolution d'un diabète normalement équilibré, a entraîné une augmentation des doses d'insuline à 2.100 U et plus sans résultat, en même temps que les examens biologiques montraient une lipémie à 10 gr % et un taux de cholestérol à 1,5 gr %.

4 - Il nous faut ajouter à ce chapître deux observations particulières d'insulinorésistance périodique.

a) La première, rapportée par Hubble (Cas 8) concerne une jeune fille de 13 ans présentant une insulinorésistance pendant la phase pré-menstruelle et une insulino-sensibilité pendant la phase post-menstruelle.

Chacune de ces phases était d'une durée très variable d'une fois sur l'autre. Pendant les phases de résistance, les besoins s'élevaient à plus de 8.000 U/J pour redescendre à 100-200 U/J pendant les phases de sensibilité.

Cependant, la sensibilité ne fut bientôt plus rétablie malgré les doses considérables de 13.000 à 19.200 Unités.

b) La deuxième observation, rapportée par Greene (Cas 9) est beaucoup moins sévère :

Les besoins en insuline, chez cette jeune fille de 18 ans, augmentaient le premier jour des règles à 120 Unités et retombaient à 60 Unités dès le dernier jour. Et celà régulièrement près de 8 mois au delà desquels les besoins commencèrent à augmenter (212 Unités). A ce moment fut entrepris un traitement de corticoïdes qui vint à bout définitivement de la résistance.

7°) - EVOLUTION ET TRAITEMENT

Sur les 26 cas rapportés dans notre tableau :

- 14 ont évolué favorablement sous thérapeutique, même si dans 3 cas les doses sont restées relativement élevées :
  156 U. dans le cas 11
  150 U. dans le cas 14
  125 U. dans le cas 25
- 1 cas est redevenu spontanément sensible à l'insuline (Cas 4), mais nécessitait encore des doses énormes de 500-750 U/J, au moment de la publication. Son devenir est inconnu.
- 2 cas sont restés résistants (Cas 1 et 7).
- 4 cas ne sont pas précisés.
- 1 cas (Cas 13) présente une rémission spontanée à la fois de son insulinorésistance et de son diabète.

- 1 cup (one 7½) unbaked pie crust
- 1 cup (one 7½) unbaked pie crust
- 4 cups fresh peaches (See Note 1)
- 2 cups fresh raspberries (See Note 2)
- ¾ cup granulated sugar
- ¼ cup cornstarch
- ½ tsp. ground cinnamon
- ¼ tsp. ground nutmeg
- 1 tbsp. lemon juice
- 1 tbsp. butter
- 1 egg white
- 1 tbsp. water
- Coarse sugar

- 4 cas sont décédés :

L'un d'une hémorragie secondaire à sa cirrhose (Cas 6).

Le deuxième d'un coma diabétique (Cas 5).

Le troisième d'une nécorse corticale du rein due à un choc à l'insuline (Cas 8).

Le dernier étant notre propre observation décédée d'un coma diabétique après échec de toutes les thérapeutiques (Cas 26).

Les téhrapeutiques utilisées sont nombreuses. Leur diversité et l'irrégularité même de leur action soulignent la complexité des mécanismes en cause.

1 - Les Corticoïdes :

Les corticoïdes ont été utilisés avec succès dans 3 cas (9,10 et 12).

- La prescription des 9 alpha - fluorchydrocrotisone pendant la phase lutéale de l'insulinorésistance périodique décrite par Greene (Cas 9), permit de réduire rapidement et définitivement les besoins en Insuline de 212 à 56 unités.

- La prédnisone utilisée dans le cas 11 avec fibroses hépatiques, ramena les doses de 236 à 156 unités avec un équilibre satisfaisant après une aggravation initiale de quelques jours (500 U/J).

- Dans le cas 12 chez qui furent décelés des anticorps par des méthodes biologiques et sérologiques, les besoins furent réduits de 200 à 80 Unités.

Par contre, dans les Cas 13, 14 et 24 les corticoïdes échouèrent.

Dans notre observation (Cas 26) l'ACTH utilisé la première fois paru maintenir un équilibre relativement satisfaisant moyennant les doses de 180-200 Unités par jour. Cette action bénéfique ne s'est pas renouvelée par la suite.

2 - Les hypoglycéminants oraux :

On enregistre un succès des biguanides (phenformin) dans l'observation de Roush (Cas 12) avec stabilisation du diabète aux doses de 150 Unités d'insuline par jour.

La phenformin est restée sans action dans les cas 13 et 26.

3 - Changement d'insuline :

Le changement d'insuline préconisé dans 6 cas a été suivi de succès spectaculaires comme le montre le tableau III.

TABLEAU III

Succès thérapeutiques obtenus par changement d'insuline.

Cas	Age An	Dose Maximum (U/J)	Changement d'Insuline	Résultat (U/J)
10	5	252	I. Semi-lente	70
21	13	210	Autre I. non précisée	65
15	10	150	Insuline de porc	50
23	10	200	Insuline de porc	35
24	10	150-180	Insuline de porc	20 à 50
20	14	200-300	Insuline sulfatée	40

Dans les deux premiers cas (10 et 21), antérieurs aux méthodes de dosage des anticorps, ces succès ont été obtenus par tâtonnements, après plusieurs essais d'insuline.

Alors que dans les cas 15, 23 et 24, le choix de l'insuline de porc a été fait en fonction de l'étude de leurs anticorps qui montraient une capacité de liaison beaucoup plus faible pour l'insuline de porc que pour l'insuline de boeuf.

4 - Transplantation d'un adénome pancréatique :

Une tentative de greffe a été réalisée chez un de ces sujets (Cas 25).

Cette intervention a été pratiquée chez un jeune homme de 17 ans, dont la glycosurie et la cétosurie étaient incontrôlables malgré les doses de 300 Unités.

Le résultat en est très discutable, car si l'on constate la disparition de la cétosurie et de la glycosurie pour la première fois une dizaine de jours après la greffe, les doses nécessaires sont encore de l'ordre de 200 U/J.

D'autre part, un an plus tard, les besoins du patient étaient réduits à 125 Unités alors que la greffe avait été rejetée.

5 - Nous terminerons enfin, par quatre cas qui ont vu cédé leur résistance :

- Soit par un seul changement de régime alimentaire (Cas 3).
- Soit à la suite d'un arrêt momentané de l'insuline (Cas 2).
- Soit spontanément avec la chute de la lipémie (Cas 4).
- Soit enfin spontanément en même temps que disparaissait le diabète (Cas 13).

C O M M E N T A I R E S

L'étude que nous venons de faire des 26 cas d'insulinorésistance au cours du diabète juvénile souligne un certain nombre de points qui nous suggèrent les réflexions suivantes :

1°) - La prédominance du sexe féminin, telle qu'elle apparaît avec netteté dans le tableau I, est un fait inhabituel si on le compare aux statistiques faites chez des adultes où nous retrouvons un égal pourcentage des sexes.

Cependant on peut se demander, étant donné le petit nombre de nos références si cette remarque a une réelle valeur.

2°) - Nous avons pu mettre en évidence trois groupes distincts d'enfants, tant par leur âge que par leurs besoins en insuline (voir tableau III). Nous sommes tentés devant cette répartition relativement homogène d'établir une relation entre les mécanismes étiologiques et l'âge, comme si tel mécanisme était plus volontiers spécifique de tel âge. Peut-être cette répartition n'est-elle que le fait d'une statistique trop peu importante.

3°) - Nous avons vu que dans un certain nombre de cas, les affections se trouvent associées à l'insulinorésistance.

Quel rôle chacune de ces affections a-t-il pu jouer dans le développement de ces insulinorésistances ?

a - Rôle de l'infection :

Sur les trois cas d'insulinorésistances associés à des infections nous avons vu que finalement une seule fois l'infection semble être la cause de l'insulinorésistance (Cas 5).

Cependant, deux faits vont à l'encontre de cette hypothèse :

1 - La persistance de l'insulinorésistance même en dehors de toute infection.

2 - La gravité même de cette résistance provoquée à l'occasion d'infections banales observées dans bien d'autres diabètes, sans que celles-ci aient de telles conséquences.

Aussi de l'avis de Schloss, l'origine infectieuse ne peut être retenue comme seule cause de cette insulinorésistance qui selon lui, mérite bien sa place parmi les insulinorésistances vraies.

En ce qui concerne notre observation (Cas 26) seul un foyer d'infection dentaire a été découvert.

Cependant son traitement n'a été suivi d'aucune amélioration.

b - Rôle des affections hépatiques :

Ce rôle apparaît clairement dans l'observation de Oakley (Cas 11), dans laquelle le diabète déclaré au cours de l'évolution d'une fibrose hépatique est d'emblée résistant et suit une amélioration parallèle à celle de la fonction hépatique sous l'action des corticoïdes.

c - Rôle du cycle menstruel :

Les variations des besoins en insuline au cours du cycle menstruel est un fait connu, plus particulièrement marqué au moment de la puberté, donnant alors au diabète un aspect instable (66).

Selon Elzas (24), l'accroissement de ces besoins peut s'observer soit à la phase prémenstruelle, soit pendant la menstruation après une brève phase hypoglycémique prémenstruelle.

Nous retrouvons ces deux types évolutifs dans les deux observations d'insulinorésistance périodique que nous avons rapportées (Cas 8 et 9).

Cependant, si l'observation de Greene (Cas 9) correspond assez bien à ce type d'insulinorésistance décrite par ses auteurs, il faut remarquer toutefois que les dosages hormonaux étaient strictement normaux, et que le traitement hormonal préconisé par Payne s'est montré totalement inefficace.

Quant au cas de Hubble (Cas 8), les doses d'insuline nécessaires n'ont plus rien de commun avec ces insulinorésistances relatives observées au cours du cycle menstruel.

Greene et Hubble dans leurs conclusions éliminent le rôle étiologique des hormones oestroprogestatives. Par contre, ils évoquent la possibilité de l'action de l'hormone de croissance ou d'un facteur antagoniste qui serait sous sa dépendance.

Greene explique le succès des corticoïdes dans le cas de sa malade (Cas 9) soit, par leur opposition à la STH, soit par leur opposition à cet antagoniste hypothétique.

d - Rôle de l'hyperlipémie :

Ce rôle paraît évident dans le cas n° 4. En effet, la résistance apparue au début de la maladie est restée pratiquement insurmontable pendant tout le temps où la lipémie s'est maintenue aux taux stupéfiants que nous avons déjà cités. Par contre, la résistance a cédé spontanément dès le retour à des taux normaux des graisses sanguines.

Dans le cas de notre observation, cette circonstance étiologique est à écarter, le taux des lipides étant tout à fait normal.

e - Nous passerons rapidement sur le rôle des autres affections évoquées :

1 - Les lipodystrophies dans les trois cas où nous les avons rencontré étant manifestement secondaires à l'évolution de l'insulinorésistance.

2 - Quant au rôle de la porphyrie, il est loin d'être clair.

4°) - Le quatrième point sur lequel nous nous interrogeons est le rôle étiologique des anticorps.

Ce rôle nous apparaît dans trois circonstances différentes :

a - Dans un premier groupe, où le dosage des anticorps permet de mettre en évidence un taux d'anticorps anti-insuline de boeuf bien supérieur à celui des anticorps anti-insuline de porc, les patients furent traités avec succès par le seul changement de l'insuline au profit de l'insuline de porc (Cas 15, 23 et 24) ou par l'administration des corticoïdes (Cas 12).

b - Dans un deuxième groupe, où des anticorps furent également retrouvés à des taux élevés, les jeunes patients présentaient une affection associée.
Il s'agit des cas :
- 13 que nous discuterons plus loin
- 14 associant une affection hépatique
- 4 avec hyperlipémie
- 7 associé à une porphyrie.
Mais il est actuellement difficile d'apprécier la relation qui peut y avoir entre ces affections et les anticorps.

c - Dans un troisième groupe, les anticorps n'ont pu être mis en évidence mais leur action nous est suggérée indirectement par le succès thérapeutique obtenu à la suite du changement d'insuline (Cas 10, 20 et 21), à moins qu'il ne s'agisse tout simplement d'un effet Somogyi rompu par la diminution de la dose d'insuline à l'occasion du changement de type d'insuline.

5°) - Le dernier point de réflexion soulevé est celui de l'authenticité de certaines insulinorésistances :

Il apparait en effet, à l'examen de quelques unes de ces observations, un certain nombre de faits troublants qui remettent en question la notion d'insulinorésistance vraie, voire même le diabète.

Ces problèmes nous sont posés par les observations de Lawrence, Mason et Field.

Dans l'observation de Lawrence : (Cas 2)

a - Nous sommes frappés par la réduction spontanée des besoins en insuline de 220 à 80 Unités après un arrêt de quelques jours de l'insuline.

- S'agit-il d'un effet Somogyi dont le cercle vicieux aurait été interrompu par l'arrêt de l'insuline ?
- S'agit-il d'une insulinorésistance vraie semblable aux cas cités par Faludi et Mehbod chez lesquels on suppose que l'arrêt de l'insuline a permis une relance de l'insuline endogène qui, elle, ne serait pas neutralisée par les anticorps ?

b - Dans l'observation de Mason (Cas 3)

On est en droit de se demander s'il s'agit bien ici d'un diabète.

Nous avons vu en effet, que chez cet enfant de 25 mois, chétif présentant une glycosurie permanente, irréductible malgré les doses quotidiennes de 60 à 100 unités d'insuline, un régime seul, à base de fructose et de galactose a permis de réduire la glycosurie, en même temps qu'il a permis le développement normal de l'enfant.

c - Dans l'observation de Field (Cas 13)

Plusieurs faits nous étonne :

1 - l'apparition d'un diabète d'emblée résistant de même que la rémission spontanée après un an et demi d'évolution et de l'insulinorésistance et du diabète lui-même.

2 - Le contraste entre une glycosurie et une cétosurie permanente très importantes et l'absence de signes cliniques (en dehors de deux comas acidosiques inexpliqués).

3 - l'absence d'aggravation dans les trois mois où fut arrêté l'insuline.

4 - la présence dans le sérum d'une insuline physiologiquement active.

Tous ces faits semblent traduire une anomalie de réponse tissulaire à l'insuline, dont les mécanismes certes nous échappent, mais ne semblent en tout cas pas répondre à la notion que nous avons du diabète Insulinodépendant du sujet jeune.

IV - PHYSIOPATHOLOGIE

Avant de faire le point des différentes conceptions physiopathologiques actuelles de l'insulinorésistance, rappelons brièvement les grandes étapes de leur évolution.

1°) - Jusqu'en 1938, on reconnaissait deux groupes étiologiques :

1 - Les insulinorésistances secondaires, c'est-à-dire celles qui étaient provoquées par certains états pathologiques t tels que :
- infections aigues,
- coma diabétique,
- affections endocriennes : acromégalie, Cushing, Basedow,
- obésité,
- et certaines affections hépatiques : hémochromatose en particulier.

2 - Les insulinorésistances idiopathiques qui, au contraire apparaissaient spontanément, évoluant pour leur propre compte.

2°) - En 1938, Somogyi fait connaître un 3ème groupe étiologique celui des pseudo-insulinorésistances dues à l'effet diabétogène de l'hyperinsulinisme (76).

Cet effet précisé ultérieurement par Somogyi (77) trouve son origine dans la mise en jeu d'une contre-régulation hormonale hyperglycémiante (STH adrénaline) induite par l'hypoglycémie plus ou moins apparente due à l'excès d'insuline.

IV - PRATIQUE

Il se traduit cliniquement par un diabète instable, impossible à équilibrer malgré l'augmentation constante des doses.

Il faut y penser systématiquement devant toute augmentation anormale des besoins en insuline avant de parler d'I.R. vrai.

En 1942 Lowell réussit à démontrer la nature immunologique de cet antagonisme.

A dater de ce moment, la conception immunologique de l'insulinorésistance tend a supplanter l'insulinorésistance idiopathique.

3°) - Les années suivantes :

D'autres facteurs antagonistes vont être reconnus par Mirsky en 1952 (58), Field et Stetten en 1956 (27), Wallance-Owen en 1961 (82), Randle en 1963 (68), Antoniades en 1963 (3).

Parallèlement à ces travaux le développement des méthodes radio-immunologiques mises au point par Berson et Yalow en 1956 (9), vont permettre une connaissance beaucoup plus précise du comportement des anticorps et de l'insuline (4 - 5 - 6 - 10 - 11 - 12 - 35 - 41 - 55 - 69 - 80).

Ces acquisitions jointes à celles faites par la biochimie nous permettent aujourd'hui de dresser une classification de l'insulinorésistance basée sur la physiopathologie de l'insuline.

Nous savons en effet que l'action de l'insuline peut se voir contrarier en 3 endroits :

1 - Dans le secteur plasmatique, où elle circule après sa libération du pancréas, sous forme libre active avant d'aller se fixer dans différents organes, où elle sera détruite.

2 - Au niveau de la membrane cellulaire, où elle accroît la perméabilité au glucose.

3 - Dans la cellule, où elle facilite la consommation du glucose.

Aussi décrivons-nous trois types d'insulinorésistances :

I - Les insulinorésistances cellulaires,

II - Les insulinorésistances membranaires,

III - Les insulinorésistances plasmatiques,

I - Les insulinorésistances cellulaires :

Dans certaines conditions la cellule peut subir des perturbations profondes de ses fonctions qui retentissent finalement sur le glucose et empêchent son utilisation par la cellule (51).

L'un des facteurs les mieux connus d'altération cellulaire est la déperdition potassique.

La carence en potassium entraîne au niveau de la cellule une accumulation d'ions Na^+ et H^+.

Il en résulte une hyper-hydratation et une acidose intra-cellulaire qui retentissent sur les fonctions enzymatiques et par conséquent sur l'utilisation du glucose.

Ces résistances par carence potassique s'observent essentiellement au cours du coma diabétique, mais aussi au cours des diabètes longtemps mal équilibrés qui réussissent à épuiser leur réserve potassique. Elles peuvent également se voir au cours de certaines néphropathies.

Des désordres de même nature pourraient également être provoqués par d'autres ions, en particulier le magnésium et le chrome.

D'autres conditions peuvent favoriser ces perturbations cellulaires :

1 - L'acidose intra-cellulaire.

2 - Des désordres enzymatiques qui peuvent être observés au cours du vieillissement cellulaire et expliqueraient ainsi l'hyperglycémie du vieillard et son insensibilité relative à l'insuline.

II - Les insulinorésistances membranaires :

On a pu démontrer expérimentalement qu'un certain nombre de facteurs s'opposaient à la pénétration du glucose dans la cellule (1 - 7).

Plusieurs mécanismes ont été évoqués : les uns, mettant en cause un système transporteur du glucose qui se trouverait inhibé. Les autres faisant valoir des perturbations enzymatiques intra-cellulaires qui interviendraient indirectement en limitant la pénétration du glucose.

En réalité, à l'heure actuelle, ces mécanismes sont encore mal connus et contreversés.

Quoiqu'il en soit, nous classons parmi les insulinorésistances membranaires toutes celles faisant intervenir des facteurs s'opposant au transfert du glucose à l'intérieur de la cellule.

Ces facteurs antagonistes sont de trois sortes :

1 - Les antagonistes hormonaux.
2 - Les acides gras.
3 - Autres antagonistes.

1 - Les antagonistes hormonaux :

a) La STH

En dehors de son action hyperglycémiante par accroissement du débit hépatique du glucose, on sait que la STH diminue la consommation du glucose par les cellules musculaires.
Pour expliquer cet effet deux mécanismes ont été évoqués :
1 - L'intervention d'un facteur adipokinétique lié à la STH qui mobiliserait les acides gras à partir des graisses de réserve, et serait alors le vrai responsable de la diminution de la captation du glucose par la cellule. (Randle, Levine et Luft).
2 - L'action directe de l'hormone qui s'accolant à la membrane où elle facilite le transfert des acides aminés gênerait par contre le passage du glucose (Lestradet).

L'insulinorésistance due à la STH se rencontre :
- Dans les tumeurs hypophysaires (acromégalie).
- Chaque fois que l'hypophyse se trouve anormalement sollicitée (effet Somogyi).

b) Les corticostéroïdes

Ils ont eux aussi une double action contre-insulinique.
1 - Par leur action sur la néoglycogénèse.
2 - En diminuant le passage du glucose à travers la membrane cellulaire. Cet effet pourrait être lié à la réduction de la taille des pores secondaires à la réduction du volume protoplasmique par suite de l'activation des pompes à sodium et de l'extraction accru du sodium et de l'eau de la cellule.

Ces hormones sont à l'origine de l'insulinorésistance relative observée au cours du diabète cortisonique.(Maladie de Cushing).

c) L'adrénaline.

Son action membranaire est discutée.
On connait son action stimulante sur la glycogénolyse musculaire ainsi que sur la lipolyse des tissus adipeux.
L'explication la plus probable à son effet hyperglycémiant général est le suivant :

1 - Sous l'influence de la libération d'acides gras libres, le glycérol, la néoglycogénèse hépatique se trouve accrue (noter que l'adrénaline aux doses physiologiques n'a aucun effet sur la phosphorylase hépatique).
2 - Sous l'influence de l'adrénaline et par l'intermédiaire de la formation d'une AMP cyclique, la phosphorylase musculaire est activée.

Le glycogène se trouve catabolysé en glucose. I.Ph et après intervention d'un enzyme débranchant en glucose libre.
Le glucose libre intracellulaire s'oppose alors par un phénomène purement physique à toute pénétration du glucose extracellulaire.
Il en résulte un obstacle à la pénétration du glucose extracellulaire par les cellules périphériques, en même temps que la synthèse de celui-ci se trouve accru dans le foie.
Il faut toutefois remarquer que l'effet de l'adrénaline, toujours transitoire peut difficilement expliquer la résistance permanente.

2 - <u>Les acides gras</u> :

En effet, Randle, en 1960 a suggéré l'action inhibitrice des acides gras et des corps cétoniques sur la captation du glucose par les cellules musculaires, en milieu d'incubation, en l'absence comme en présence d'insuline (68).

Ce même auteur en 1963, a précisé les réactions biochimiques mises en jeu dans la cellule par les acides gras et aboutissant finalement à la diminution de la pénétration du glucose dans la cellule.

Ce mécanisme pourrait rendre compte, non seulement du diabète insulinorésistant de l'obèse mais aussi du diabète de l'acromégalie (en raison de l'action adipokinétique de la STH) et peut être aussi de l'insulinorésistance dans le cas des hyperfonctionnements surrénaliens (par augmentation du catabolisme des graisses).

Ces mécanismes en réalité demande encore confirmation, et semble même actuellement peu probable.

3 - Autres antagonistes :

Un grand nombre d'antagonistes ont été décelés dans le sérum des sujets insulinorésistants. Certains n'ont pas subsisté. D'autres se sont avérés sous des noms différents être les mêmes. Tous en tout cas sont extrêmement discutés, en particulier par Berson et Yalow.

Nous citerons ici que les plus importants :

a) - Le facteur de Field et Stetten (27).
isolé en 1956 au cours d'acido-cétoses sévères migrant dans la fraction alpha-globuline du sérum.

b) - La Bêta-lipoprotéine de Bornstein (16)
qui apparaît en étroite relation avec l'action de la STH et de la cortico-surrénale.

c) - La synalbumine de Vallance-Owen sur laquelle nous nous étendrons davantage (82).
Cet antagoniste situé dans la fraction albumine du sérum a été retrouvé aussi bien chez des sujets diabétiques insulino-sensibles que chez des sujets normaux. Il est identifiable à la chaine B de l'insuline.
Il présenterait la particularité d'inhiber les effets membranaires de l'insuline au niveau du muscle et non au niveau des cellules adipeuses.
L'excès de synalbumine, facile à mettre en évidence chez des diabétiques insulino-dépendants non traités ou mal traités, diminue chez les sujets contrôlés.
Selon Vallance-Owen, cet excès de synalbumine serait à l'origine non seulement de certaines insulinorésistances par l'effet compétitif qu'elle exerce au niveau de la membrane, mais aussi du diabète pléthorique par l'action conservée de l'insuline au niveau de la cellule adipeuse.
Cet antagoniste serait lui aussi sous la dépendance de la STH comme le montre sa disparition après hypophysectomie.

En réalité la responsabilité de la synalbumine est actuellement très controversée et les derniers travaux de Berson et Yalow semblent bien montrer que la chaine B de l'insuline n'a aucun effet physiologique.

III - Les insulinorésistances plasmatiques :

L'insuline circulante peut voir réduire son efficacité de deux façons :

1 - par destruction
2 - par inactivation

1°) - La destruction :

On sait que la destruction de l'insuline est normalement assurée par un enzyme : l'insulinase, elle-même soumise à une inhibition compétitive de la part d'un autre facteur présent au niveau du foie et de différents tissus.
La vitesse de destruction de l'insuline est conditionnée par l'équilibre physiologique entre l'insulinase et son inhibiteur compétitif. Selon Mirsky, une rupture de cet équilibre soit par excès d'insulinase, soit par défaut de son inhibiteur, pourrait entraîner une accélération de la destruction de l'insuline (58).
Mais il n'est pas prouvé que ce mécanisme puisse à lui seul provoquer une insulinorésistance.

2°) - L'inactivation :

Cette inactivation peut être immunologique ou non-immunologique :

a) - Parmi les antagonistes non immunologiques qui s'opposent à l'insuline plasmatique en la dénaturant, nous n'en décrirons qu'un seul :

Selon Antoniadès l'insuline circulante se présenterait sous deux formes : une libre, active, l'autre liée inactive (2-3). Selon cet auteur, les besoins en insuline dépenderaient du taux de transformation de l'insuline libre en insuline liée et c'est le pouvoir de liaison accru avec les protéines qui conditionnerait dans une certaine mesure l'insulinorésistance. Cette insuline liée est niée par Berson et Yalow.

b) - Anticorps anti-insuline :

Les anticorps anti-insuline constituent l'antagoniste actuellement le mieux connu.

Nous savons qu'il existe deux types d'anticorps.

1 - Les réagines responsables des réactions allergiques liées à des impuretés.

2 - Les anticorps neutralisants qui seuls nous intéressent ici :

C'est Berson et Yalow qui les premiers ont précisés les caractères essentiels des anticorps neutralisants (10-11-12).

a - ils sont présents chez tous les sujets soumis à l'insuline. Mais alors que les taux sont de l'ordre de 5 à 10 U/l chez les sujets insulinosensibles, ces auteurs ont pu démontrer qu'ils étaient de 60 à 4.700 U/l chez les sujets insulinorésistants.

b - Ils sont spécifiques de l'insuline, d'où la moindre sensibilité chez le sujet insulinorésistant à toutes les insulines y compris l'insuline humaine.

c - mais ils présentent des degrés d'affinités différents avec l'insuline des diverses espèces. Ce qui s'explique par des vitesses de réaction différentes avec chacune de ces insulines. Ce sont ces vitesses de réaction différentes qui conditionnent la plus ou moins grande sensibilité de l'insuline. Ainsi cette vitesse de réaction avec l'insuline de boeuf est-elle supérieure à celle de l'insuline de porc. C'est sur ce caractère particulier qu'est fondé l'utilisation thérapeutique de l'insuline de porc dans l'insulinorésistance immunologique.

Les travaux de Bersom et Yalow et nombre d'auteurs à leur suite, (4 - 5 -15 - 41 - 59 - 70 -80), n'ont pas seulement confirmé la conception immunologique de l'insulinorésistance, mais ils ont également remis en question la distinction classique des insulinorésistances secondaires et immunologiques (ou idiopathiques).

En effet :

1 - La mise en évidence d'une insuline physiologiquement active en quantité importante au cours d'insulinorésistances authentiques, spontanées, a soulevé la question d'insulinorésistance d'origine tissulaire (30).

2 - La mise en évidence d'anticorps au cours d'insulinorésistances secondaires, a remis en question le rôle attribué à l'infection associée. Cette question est ancienne, et avait déjà été posée par Davidson et Eddelman en 1950 (22) et par Boulin et Lapresle en 1956, avant même le dosage des anticorps (14).
Selon Oakley il se peut, dans certains cas, que les anticorps soient provoqués par l'augmentation des doses d'insuline nécessitée par le traitement de troubles métaboliques et contribuent à aggraver la résistance (64).
Le rôle des anticorps au cours des affections hépatiques est très discuté.
Par contre il pourrait être responsable de l'I_sR_s, au cours de certains états infectieux. Cette hypothèse a été soutenue en particulier par Root, Felder, Berson et Yalow (31).

3 - un troisième point ne peut manquer de nous frapper.
Il s'agit de la discordance entre le taux des anticorps et l'insulinorésistance (4 - 29).
- certaines insulinorésistances chroniques peuvent être observées sans anticorps ou du moins avec des anticorps peu augmentés.
- Par contre des anticorps très augmentés n'entraînent pas toujours d'insulinorésistance.

Ainsi, malgré le nombre des mécanismes actuellement proposés, nous devons reconnaître que la physiopathologie de l'insulinorésistance demeure encore pleine d'incertitude.

- Si nous pouvons affirmer l'existence d'insulinorésistance immunologique nous savons que ce mécanisme n'explique cependant pas toutes les insulinorésistances spontanées (ou chroniques) mais que d'autres processus interviennent même s'ils ne sont pas encore tous bien élucidés.

- De même s'il est certain que certaines affections sont responsables d'insulinorésistances dites secondaires (acromégalie, cushing), il semble que dans un certain nombre de cas, d'autres mécanismes soient en jeu dont il est difficile de dire le rôle exact joué par chacun.

V - THERAPEUTIQUE

Notions générales :

Nous éliminerons de ce chapitre les insulinorésistances qui relèvent d'un traitement étiologique (acromégalie, Cushing, lipodystrophies, Syndrome de Somogyi, affections hépatiques) pour n'envisager que le traitement des insulinorésistances dites spontanées - (14 - 49) - idiopatiques (44 - 48), chroniques (30) selon les auteurs.

1°) - L'accroissement des doses d'insulines :

Le développement de l'acidocétose au cours de l'insulinorésistance amène à augmenter les doses de façon parfois considérable de plusieurs milliers d'unités par jour. Shipp (74) a signalé un cas de coma diabétique ayant nécessité 56.000 unités en 24 heures.

D'après la statistique de Smelo, dix pour cent des sujets sont décédés d'un coma diabétique (75).

Pour notre part nous comptons dans notre statistique 3 décès par coma diabétique (environ 10 %).

Mais la difficulté d'administrer les doses énormes d'insuline exigées dans certains cas pendant de longues périodes, favorise le plus souvent la survenue de ces comas.

2°) - Changement d'insuline :

Cette thérapeutique est fondée sur les différences d'affinités des anticorps vis à vis de l'insuline de diverses espèces. Berson et Yalow ont montré dans leurs travaux qu'environ 50 % des sujets insulinorésistants bénéficiaient du changement d'insuline (12).

Les insulines de plusieurs espèces ont été utilisées :

a) L'insuline de porc :

Tous les sujets traités avec succès par cette insuline montrent une capacité de liaison nettement inférieure de leurs anticorps pour cette insuline que pour l'insuline de boeuf (37 - 40 - 62).
De nombreuses publications rapportent des succès obtenus grâce à cette insuline (13 - 15 - 18 - 19 - 23 - 47).
Cependant tous les patients ne répondent pas à l'administration de l'insuline de porc.

b) L'insuline de porc dé-alaninée :

Certains sujets répondent mieux à cette insuline à laquelle on a retiré l'alanine terminal de la chaîne B qui différencie seul cette insuline de l'insuline humaine.
Boshell et coll. (15) ont rapporté quelques cas ayant présenté une plus grande sensibilité à cette insuline malgré une capacité de liaison égale ou supérieure à celle des autres insulines.

c) L'insuline de poisson :

Quelque fois utilisée avec succès (83) ainsi que l'Insuline humaine (15) n'offrent en réalité pas de grands avantages par rapport aux précédentes insulines et ne sont guère utilisées.

d) L'insuline sulfatée :

Il s'agit d'une insuline chimiquement modifiée obtenue par réaction d'acide sulfurique.
Moloney et Little et Goldschmied ont démontré l'efficacité de cette insuline au cours d'insulinorésistances chroniques, alors qu'elle ne présente aucune supériorité d'action dans les diabètes non insulinorésistants, modérés ou sévères (38 - 53 - 59).

3°) - Les Hypoglycémiants oraux :

Les sulfonylurés comme les biguanides ont été utilisés avec succès dans certaines insulinorésistances chroniques.

La réduction des besoins sous tolbutamide a été observée par Boshol, Barret et Friedlander, et Segré (8 - 34- 73).

La durée du traitement pour voir réapparaître la sensibilité de l'insuline varie de 1 à 4 semaines.

Dans quelques cas la réduction maximum a été obtenue après 10 à 12 semaines de traitement (33).

4°) - Immunodépresseurs :

Depuis que l'on connaît la nature immunologique de l'insulinorésistance divers immunodépresseurs ont été préconisés.
Les moutardes à l'azote se sont parfois montrées efficaces (34).
Le chlorambucil, le triéthylenemelamine ont également été utilisés avec des résultats divers (74) de même que Dimercaprol (BAL) (17).

5°) - Les corticoïdes

Mais c'est aux corticoïdes que l'on doit les résultats les plus intéressants.

Shipp et collaborateurs (74) rapportent 4 cas traités avec succès par les corticoïdes dans leur statistique personnelle et 20 cas de la littérature traités soit par ACTH soit par les corticoïdes.

Quelques uns développèrent une hypoglycémie dès les deuxième et troisième jours de traitement.

50 % d'entre eux réduisirent leurs besoins au cours des deux premières semaines.

25 % obtinrent un résultat avec un traitement plus prolongé.

Oakley et collaborateurs (64) utilisèrent les corticoïdes dans 16 cas d'insulinorésistance chronique chez qui les anticorps furent décelés d'après le test d'anaphyllaxis cutané.

Tous présentent une chute spectaculaire de leurs besoins.

15 d'entre eux répondirent pendant les dix premiers jours de traitement, tandis que le 16ème eut une diminution progressive de ces doses au delà de 20 jours.

La réponse au test d'anaphylaxie cutané diminua immédiatement dans 14 cas en même temps que les doses d'insuline.

Dans la plupart des cas, de petites doses de cortancyl furent maintenues plusieurs mois ou plus longtemps pour prévenir une rechute.

De nombreux autres succès des corticoïdes ont été publiés (22 - 29 - 39 - 43).

Cependant l'action des corticoïdes n'a pas toujours été heureuse même chez des sujets présentant des taux d'anticorps élevés :

- Ces échecs peuvent quelquefois être mis en doute en raison de la brièveté du traitement. Une augmentation des besoins étant en effet habituelle les premiers jours du traitement.

En dehors de celà, il arrive que certains cas résistent au traitement malgré une prolongation inhabituelle du traitement.

Les mécanismes d'action des corticoïdes ne sont pas complètement élucidés.

- Selon Colwell et Weiger (21) : l'action des corticoïdes serait due à l'inhibition de la production des anticorps anti-insuline. Cette théorie s'appuie sur la réduction de la capacité de liaison observée dans la plupart des cas traités avec succès par les corticoïdes. Cependant Field (29 et Palumbo (65 :) signalent deux succès obtenus sous corticoïdes sans changement significatif de la capacité de liaison.

- Selon Palumbo et col. (65) les corticoïdes pourraient agir en accélérant le taux de dissociation du complexe anticorps-insuline, ou en modifiant la sensibilité du tissu à de tels complexes.

Ces hypothèses s'appuient sur le fait que trois de leurs patients présentèrent une réduction de leurs besoins d'insuline avant celle de leur capacité de liaison.

- Selon Kantor et Berkman (45) les corticoïdes ne peuvent agir en déprimant la formation des anticorps, étant donné le manque de corrélation entre la réduction des anticorps et la chute des besoins d'insuline. De plus ces auteurs font remarquer que fréquemment les doses d'insuline, tombent rapidement pendant la première semaine du traitement alors que la demi-vie des gamma-globulines est de deux semaines ou plus.

Cette action rapide des corticoïdes pourrait donc s'expliquer par une modification de l'affinité des anticorps à l'égard de l'insuline, alors que l'effet retardé résulterait de la dépression des anticorps.

6°) - Il faut noter enfin pour mémoire l e s s tentatives récentes de greffe pancréatique dans le traitement des insulinorésistances (46 - 81). Les résultats jusque là obtenus ne permettent pas de conclure valablement sur cette méthode encore expérimentale.

VI - DISCUSSION

A la suite de ces données générales concernant la physiopathologie et le traitement de l'insulinorésistance, il nous reste en matière de conclusion à ce travail à reprendre les différentes hypothèses étiologiques envisagées dans notre observation et de les discuter en fonction des résultats thérapeutiques.

Deux de ces hypothèses peuvent être d'emblée écartées comme cause de l'insulinorésistance chez notre jeune malade. Il s'agit :

1°) Du syndrome de Somogyi.

2°) D'un foyer infectieux.

En effet, dans le premier cas nous avons vu que les deux essais de réduction d'insuline en Janvier et Juillet 1968, ont été suivis tous les deux, d'une poussée d'acidocétose extrêmement sévère, surmontée seulement au prix d'un accroissement considérable des doses d'insuline.

Dans le deuxième cas nos recherches menées avec persévérance, n'ont abouti qu'à la découverte d'un foyer dentaire, qui, traité et guéri, n'a changé en rien l'évolution de l'insulinorésistance.

Quant aux autres étiologies évoquées leur interprétation en est parfois difficile.

En effet, lorsqu'on suit l'évolution de l'insulinorésistance sous nos différents traitements, nous nous trouvons devant deux faits contradictoires :

1°) - Un succès thérapeutique initial qui semble donner raison à notre hypothèse physiopathologique.

2°) - Une inefficacité secondaire de ces mêmes thérapeutiques après un temps plus ou moins long qui infirme tour à tour chacune de nos hypothèses.

On peut alors se demander si ce succès momentané correspond bien à la correction d'un facteur étiologique réel de l'insulinorésistance ou s'il n'est pas tout simplement le fait d'une évolution capricieuse propre à cette insulinorésistance ?

C'est à cette question que nous allons tenté de répondre en reprenant chacune de ces hypothèses:

A) Déficit potassique

La disparition complète de l'acétosurie pour la première fois après 6 semaines de cétosurie permanente, le jour même où le déficit potassique se trouve corrigé, est un argument tentant en faveur d'une carence potassique.

La réapparition dès le lendemain de la résistance enlève cependant beaucoup de poids à cet argument et donne à ce fait un caractère fortuit.

Il faut pourtant remarquer que cette chute secondaire des besoins en insuline était immédiatement précédée d'une augmentation de l'insuline à des doses jusque là encore jamais atteintes (310 U/J). Il se peut alors qu'à la faveur de la correction du trouble potassique, le surcroît d'insuline ait permis de surmonter la résistance. Il paraît à peu près évident à l'examen de cet épisode que le déficit potassique ait joué le rôle d'un facteur aggravant de l'insulinorésistance, du moins à son début.

B) Polyurie :

La réduction de la diurèse sous l'action de la Post-Hypophyse a été suivie d'une diminution spectaculaire et inattendue des besoins en insuline.

Inattendue, en effet, car on ne s'explique pas par quel mécanisme la diminution de la diurèse peut entraîner une diminution de la glycosurie et de la cétosurie.

Pourtant, l'examen comparé des courbes des diurèses et de besoins en insuline pendant la période du 15 au 20 Janvier 1968 (fig. 3) montre un parallélisme rigoureux : les besoins en insuline décrivant une chute régulière en même temps que la diurèse se normalise et une remontée progressive après arrêt de la Post-Hypophyse, alors que la diurèse croît à nouveau.
Malgré ce parallélisme évident, il faut faire une réserve : en effet, on doit noter qu'avant même la prescription de Post-Hypophyse, la cétosurie marquait déjà une tendance à régresser.
On peut se demander alors si cette phase d'amélioration n'est pas en réalité une coïncidence avec un retour spontané de la sensibilité.
Un autre élément en faveur de cette hypothèse serait l'inéfficacité de la Post-Hypophyse lors de sa réutilisation quelques jours plus tard et ceci malgré le maintien de la diurèse à un volume quasi normal.

C) Hypothèse immunologique :
Cette hypothèse s'appuie sur la mise en évidence d'anticorps accrus dans le sérum de notre malade.
Cependant, on sait que le taux d'anticorps tel qu'il a pu être dosé en Janvier 1968 n'était pas exceptionnellement élevé, et que s'il est suffisant pour expliquer une insulinorésistance modérée, il paraît douteux qu'il puisse expliquer l'évolution ultérieure de cette insulinorésistance.
Malheureusement, nous n'avons pu faire d'autres dosages d'anticorps ni au moment où les besoins en insuline atteignaient plusieurs milliers d'unités, ni au moment où la sensibilité s'était restaurée sous Insuline Sulfatée.
Quoiqu'il en soit, nous avons misé à fond sur cette hypothèse qui nous a conduit à tenter tous les traitements suivants :

1 - Insuline de porc
Sous insuline de porc (insuline semi-lente) notre malade a connu une période d'amélioration très appréciable d'une vingtaine de jours avec disparition complète de l'acétone et diminution des besoins en insuline en dessous de 200 I/J.

Cependant il faut remarquer :

a - Que malgré ce résultat apparemment satisfaisant, les besoins en insuline demeurent encore élevés autour de 180 U/J, et la glycosurie reste toujours très importante, en dehors d'une chute au 12ème jour du traitement.

b - Que la disparition de l'acétone était en réalité déjà notée 5 jours avant le changement d'insuline, avec alors comme seul traitement les sels de potassium et la Post-Hypophyse.

c - Que la chute maximale des besoins se situe vers le 12ème jour. Ceci ne semble avoir aucun rapport avec l'activité de l'insuline de porc. On sait en effet que le résultat du changement d'insuline est immédiat puisqu'il dépend du pouvoir de liaison du sérum vis à vis de cette nouvelle insuline.

Ces restrictions étant faites, il est vraisemblable que l'insuline de porc ait eu une action favorable qui s'expliquerait par un taux initial d'anticorps plus faible.
Cette hypothèse rendrait également compte de l'accroissement secondaire des besoins en insuline par la production de nouveaux anticorps au delà des 3 premières semaines du traitement.
Quant à la chute brutale de la glycosurie au 12ème jour, elle paraît davantage être le fait de l'évolution capricieuse particulière à cette forme d'insulinorésistance, que celui de l'activité de l'insuline de porc.

2 - ACTH

L'évolution de l'insulinorésistance sous ACTH au cours de la période du 5 Mars au 4 Avril 1968 paraît en faveur de notre hypothèse immunologique. En effet après une augmentation momentanée des doses d'insuline, on assiste à une chute des besoins en insuline suivie d'une période de 15 jours de relative sensibilité.
Cependant ici comme précédemment les doses d'insuline sont encore très supérieures à la normale (autour de 200 U/J) et la glycosurie est toujours très élevée en dehors de la chute brutale au 7ème

jour. Il faut noter encore la totale inefficacité de cette hormone lors de sa reprise ultérieure (Juin - Décembre 1968).

3 - Immuno-dépresseurs :

Le Chloraminophène puis l'Endoxan ont été utilisés, le premier pendant une période de 2 mois ½ (Fin Avril - Début Juillet 1968), le deuxième pendant une période d'un mois (Novembre-Décembre 1968), avec une égale inefficacité.

4 - Insuline sulfatée :

Le succès obtenu avec cette insuline est tout à fait remarquable puisqu'il a permis du jour au lendemain une réduction des doses d'insuline de 4.200 U/J à 225 U/J et une transformation spectaculaire, de l'état général.
L'efficacité de cette nouvelle insuline paraît difficile à comprendre si l'on n'admet un mécanisme immunologique.
En effet, lorsque l'on sait la spécificité des anticorps vis à vis des insulines de différentes espèces, il apparaît vraisemblable que les anticorps anti-insuline présents dans le sérum de notre patiente aient été incapables de neutraliser cette nouvelle molécule.
Il apparaît non moins vraisemblable que le retour inopiné de l'insulinorésistance après plus de deux mois de traitement correspond au délai nécessaire à la fabrication des anticorps par l'organisme.
Nous n'avons malheureusement pas de preuve formelle en faveur de cette hypothèse immunologique. Il faut cependant reconnaître qu'elle est la plus satisfaisante pour l'esprit.

5 - Hormone somatotrope :

Nous n'avons malheureusement qu'un seul dosage fait rétrospectivement en 1970 sur un prélèvement de Janvier 1968. Celui-ci montre un taux de STH considérablement élevé à 50 mμ g/l. La normale étant de 2 mμ g/l environ.

On peut se demander si ce chiffre est lié à la décompensation de l'insulinorésistance, ou si au contraire, il en est la cause. Cette hypothèse est à poser étant donné le rôle que l'on tend actuellement à donner à la STH dans la régulation de la glycémie.

VII - CONCLUSION

A l'occasion d'une observation d'insulino-résistance chez une jeune fille de 16 ans, nous avons repris dans la littérature les différents cas d'insulino-résistance vrais concernant exclusivement des sujets de moins de 20 ans.

A partir des 25 cas que nous avons ainsi regroupés, il nous a été possible, après une étude comparative, de rendre compte de leurs particularités évolutives.

Nous avons ensuite essayé de comprendre, à la lumière des données physiopathologiques récentes, les différents mécanismes à l'origine de l'insulino-résistance et les principes thérapeutiques qui en découlent.

Puis, revenant au cas particulier de notre observation, nous avons discuté chacune de ces hypothèses étiologiques.

Il est apparu qu'un certain nombre d'entre elles pouvaient valablement être retenues, justifiées en celà par les améliorations thérapeutiques indiscutables qu'elles ont suscitées momentanément.

Cependant, l'évolution inéluctable de la résistance, par poussées de plus en plus sévères, succédant à des phases d'amélioration, donne à penser que le mécanisme essentiellement en cause ici est immunologique. Mais alors on comprend mal cette résistance exceptionnelle contre toutes les thérapeutiques habituellement utilisées dans ce cas.

Il faut admettre devant une telle observation :

- Soit une défense immunologique particulièrement intense, sans que l'on puisse d'ailleurs en comprendre le déterminisme,

- Soit l'intervention d'autres mécanismes et tout particulièrement le rôle de l'hormone de croissance.

Tableau A

Hérald

ACTH

6 à 9 g/j : ClK + Gluconate de K

Fluor hypophyse : 20 U. I.M.

Phenformine

Cétosurie

++++
+++
++
+
0

400
300
200
100
0

1.0.

I Pz

SEMI LENTE

Janvier 68 — Février — Mars

Tableau B

Domicile — CHU Caen — Vacances

ACTH

3 g/j : ClK

Chloromintopheine : 6 comprimés/j

1500
1000
700
400
300
200
100

Hospit.

110

78½

Hospit. Hospit.

Prednisone Prednisone

INSULINE SEMI-LENTE

Avril 68 — Mai — Juin — Juillet

4200 U 3725

CHU Caen

Tableau C

ACTH : 24 U.

2000
1500
1000
700
500
300
100

ACTRAPID

Septicémie

SEMI LENTE

INSULINE SULFATEE

Août 68 — Septembre — Octobre

CHU Caen

Tableau D

ACTH

6 g/j : CPK

1500

Sérum bicarbonaté + THAM

Endoxan

Bristopen | Gentaline
Totapen | Lincocine

Septicémie
Proteus | Candida Albicans

1000
900
600
500
200
100
0

INSULINE SULFATEE

Novembre 1968 — Décembre — Janvier 1969

Vu, le Président de Thèse

H. LESTRADET

Vu, le Doyen de la Faculté

J. LOYGUE

Vu et Permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALBEAUX-FERNET M., BELLOT L., BREANT P., CANET L., BERIBREUX J., GELINET M. and ROMANI J.D.

Les diabètes insulinorésistants
Année Endocr. 17, 179, 1965.

2 - ANTONIADES H.N., BEIGELMAN P.M., TRANQUADA R.B., et GUNDERSEN K.

Studies on the state of insulin in blood, insulin and insulin complexes and their in vitro biological properties.
Endocrinology 69, 46, 1961

3 - ANTONIADES H.N., BOUGAS J.A., CAMERINI-DAVALOS R. et PYLE H.M.

insulin regulatory mechanisms and diabetes mellitus.
Diabetes, 13, 230, 1964

4 - ARQUILLA E.R. et STAVISKY A.B.

The production and identification of antibodies to insulin and their use in assaying insulin.
J. Clin. Invest. 35, 458, 1956

5 - ASSAN R.

Antigénicité de l'insuline
Path. et Biol. 14, 612, 1966

6 - AZERAD E. et LUBETZKI J.

Mécanisme d'action de l'insuline.
Rein et foie 2, 39, 1961

7 - AZERAD E., LUBETZKI J. et DUPREY J.

Antagonistes et inhibiteurs de l'insuline
Ann. Endocr. 27, 608, 1966

8 - BARRETT J.C. et BOSCHELL B.R.

Tolbutamide in the therapy of insulin resistance.
Diabètes II, 35, 1962

9 - BERSON S.A., YALOW R.S., BAUMAN A., ROTHSCHILD M.A. et NEWERLY K.

Insulin-1131 metabolism in human subjects : demonstration of insulin biding globulin in the circulation of insulin treated subjects.
J. Clin. Invest. 35, 170, 1956

10 - BERSON S.A. et YALOW R.S.

Insulin inhibitors and insulin-resistance.
N. Y. State J. Mod. 60, 3658, 1960.

11 - BERSON S.A. et YALOW R.S.

The present status of insulin-antagonists in plasma.
Diabètes, 13, 249, 1964.

12 - BERSON S.A. et YALOW R.S.

Insulin in blood and insulin antibodies
Amer J. Med. 40,676, 1966

13 - BOULET P., MIROUZE J., BARJON P. et SCHOUKER

Utilité de l'insuline de porc dans le traitement des diabètes rebelles à l'insuline de boeuf (à propos de 2 cas récents)
Le diabète 5, 178, 1959.

14 - BOULIN R. et LAPRESLE Cl.

Insulinorésistance et gamma-globulines
Rev. Med. de France 585, 1956.

15 - BOSHELL B.R., BARRET J. Cl., WOLINSKY A.S. et PATEN T.B.

Insulin resistance. Reponse to insulin from varius animal sources including human.
Daibètes 13, 144, 1964.

16 - BORNSTEIN J.

Insulin reversible inhibition of glucose utilisation by serum lipoprotein franctions.
J. Biol. Chem. 205, 513, 1953

17 - BUTTERFIELD W.J.H. et THOMSON R.H.S.

The effect of Dimercaprol (BAL) on blood sugar and pyruvate levels in diabetes mellitus
Clin. Sci. 16, 679, 1957.

18 - CANIVET J., QUICHAUT J., MANTEL ET RAMBERT

Un cas d'insulinorésistance à l'insuline de boeuf provoqué par des anticorps neutralisants avec sensibilité normale à l'insuline de porc.
Bull. et Mem. Soc. Hop. Paris, 77, 1778, 1961.

19 - CANIVET J. et LO RTAT JACOB

Insulinorésistance à l'insuline de boeuf avec sensibilité normale à l'insuline de porc.
Sem. Therap. 38, 554, 1962.

20 - COLLENS W.S. et BANOWITCH M.M.

Insulin resistance. Report of an unusual case with requirements up to 7840 units in 24 hours.
Metabolism 4, 355, 1955.

21 - COLWELL A.R. et KEIGER R.W.

Inhibition of insulin action by serum gamma-globulin.
J. Lab. Clin. Med. 47, 844, 1956.

22 - DAVIDSON J.K. et EDDLEMAN E.E.

Insulin resistance. A review of the literature and report of a case.
Arch. Intern. Med. 86, 727, 1950.

23 - DEROT M. et RATHERY M.

Sur un cas de diabète sensible à l'insuline de porc.
Le diabète, 2, 65, 1960.

24 - ELZAS M.L.

Influence du cycle menstruel sur le diabète.
In report of the first International Diabetes Federation. 1952, p. 28.

25 - FALUDI G. et MEHBOD H.

Modified pork insulin in the treatment of insulin resistant diabetes.
J. Amer. Wom. Ass. 20, 333, 1965.

26 - FALTA W.A.

Uber Einen insulin refraktorm fall von diabetes mellitus
Klin. Wschr. 3, 1315, 1924.

27 - FIELD J.B. et STETTEN D.

Humoral insulin antagonism associated with diabectic acidosis.
Amer. J. Med. 21, 339, 1956.

28 - FIELD J.B., JOHNSON P. et HERRING B.

Insulin resistant diabetes associated with increased endogenous plasma insulin followed by complete remission.
J. Clin. Invest. 40, 1672, 1961.

29 - FIELD J.B.

Studies on steroid treatment of chronic insulin resistance.
Diabetes II, 165, 1962

30 - FIELD J.B.

Chronic insulin resistance.
Metabolism. II, 636, 1962.

31 - FIELD J.B.

Insulin resistance in diabetes.
Annual Review of Med. 13, 249, 1962.

32 - FIELD J.B.

Treatment of resistant diabetes.
Mod. Treatment. 4, 16, 1967.

33 - FIELD J.B.

Chronic insulin resistance.
Acta. Diabet. Lat. 7, 220, 1970.

34 - FRIEDLANDER E.O. et BRYANT M.O.

Idiopathic insulin resistant diabetes mellitus.
Am. J. Med. 26, 139, 1959

35 - GAJDOS A.

Quelques données nouvelles sur la biochimie de l'insuline.
Presse Med. 77, 1007, 1969.

36 - GLEN A. et EATON J.C.

Insulin antagonism.
Quart. J. Med. 7, 217, 1938.

37 - GOLDMAN A. et KAYE R.

Insulin resistance in a diabetic child report of a case successfully treated with pork insulin.
Diabetes II, 122, 1962.

38 - GOLDSCHMIED A.L. et LAURIAN L.

Sulfated insulin in resistant juvenile diabetes
Lancet 2, 405, 1968.

39 - GREENE R.

Phasic insulin resistance associated with the menstrual cycle and controlled by fluorohydrocortisone.
Metabolism. 7, 90, 1958.

40 - GUTHRIE R.A. et A.L.

Insulin resistance in diabetes in juvenile. A case report in a child and a review of the literature.
Pediatrics 40, 642, 1967.

41 - HALPERN B.

Antigenicite de l'insuline.
Journées Ann. Diabète Hôtel Dieu 6, 7, 1965.

42 - HUBBLE D.

Insulin resistance
Brit. Med. J. 2, 1022, 1954.

43 - JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., DEUIL R., ETIENNE J.P., JUILIEN J.M. et MAGDELEINE M.

Un nouveau cas d'insulinorésistance traité avec succès par l'ACTH.
Sem. Hôp. Paris 36, 2381; 1960

44 - JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE-BARRILLON S., LAMOTTE M., MAGDELAINE M., et PAOLAGGI J.

Insulinorésistance
Presse Med. 68, 2171, 1960

45 - KANTOR F.S. et BERKMAN P.M.

Steroid amelioration of immunologic insulin-resistant diabetes
A proposed mechanism.
Yale J. Biol. 40, 46, 1967.

46 - KELLY W.D., LILLEHEI R.C., MERKEL F.K., IDEZUKI Y. et GOETZ F.C.

Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in daibetic nephropathy.
Surgery 61, 827, 1967.

47 - KISSEL P. et DEBRY C.

Efficacité de l'insuline de porc chez trois diabétiques traités sans succès par l'insuline de boeuf.
Bull. et Mem. Soc. Hôp. Paris 76, 344, 1960

48 - LAMOTTE M.

Les insulinoresistances.
Presse Med. N° 24, 1209, 1962.

49 - LARCAN A.

L'insulinoresistance.
Journées Ann. Daibet. Hôtel Dieu, 3, 21, 1962.

50 - LAWRENCE R.D.

Studies of an insulin resistant diabetic.
Quart. J. Med. 21, 359, 1928.

51 - LESTRADET H., BESSE J. et GRENET P.

Le diabète de l'enfant et de l'adolescent.
Paris Maloine 1968.

52 - LEVINE R. et LUFT R.

The relation between the growth and diabetogenic effects of the socalled growthehormone of the anterior pituitary
Diabetes 13, 651, 1964.

53 - LITTLE J.A. & ARNOTT J.H.

Sulfated insulin in mild, moderate, severe and insulin resistant diabetes mellitus.
Diabetes 15, 457, 1966.

54 - LOWELL F.C.

Evidence for the existence of two antibodies for crystalline insulin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 50. 167. 1942.

55 - LUBETZKI J.

L'insulino résistance.
Entretiens de Bichat 1958.

56 - MALAMUD S.W., VERONELLI J.C. et HUBERMAN E.D.

A propos d'un cas d'insulinorésistance au cours du diabète infantile.
Prensa Med. Argent. 48. 515. 1961.

57 - MASON H.H. et SLY G.E.

Diabetes mellitus, report of a case resistant to insulin but responsive to a change in the type of carbohydrate fed.
J.A.M.A. 108, 2.016. 1937.

58 - MIRSKY I.A.

The etiology of diabetes mellitus in man. Recent Progr. Hormone. Res. 7, 437. 1952.

59 - MOLONEY P.J. et COVAL M.

Antigenicity of insulin : diabetes induced by specific antibodies.
Biochem. J. 59, 179. 1955.

60 - MOLONEY P.J., APRILE M.A. et WILSON S.I.

Sulfated insulin for treatment for treatment of insulin resistance diabetes.
J. New Drugs 4, 258. 1964.

61 - MONTAGNA O. -

Diabetic coma and insulin resistance in a 5 years old girl.
Dia Medico 32, 2.415. 1960.

62 - MURPHY D.Y.N., GUTHRIE R.A., WOMACK M.N. et JACKSON R.L.

Insulin binding in children with diabetes mellitus.
Pediatrics 43, 558. 1969.

63 - OAKLEY W.G., FIELD J.B., SOWTON G.E., RIGBY B. et CUNLIFFE A.C.

Action of prednisone in insulin resistance.
Brit. Med. J. I. 1.601. 1959.

64 - OAKLEY W.G., JONES V.E. et CUNLIFFE A.C.

Insulin resistance.
Brit. Med. J. 2, 134, 1967.

65 - PALUMBO P.J., MOLNAR G.D., et TAUXE W.N.

Adrenal steroid therapy in insulin resistance : A clinical and immunologic study.
Proc. Mayo. Clin. 39, 161, 1964.

66 - PAYNE W.W.

Diseases of children.
Edited by A. Monnerieff and P. Evan I, 378, 1953.

67 - Mc QUARRIC I.

The experiments of nature and other essays.
LAWRENCE, KANSANS : University of Kansas, 15, 1944.

68 - RANDLE P.J.

Insulin antagonism in plasma in diabetes
Ed. by Williams R.H., PAUL B., HOEBER. New-York City, p. 257, 1960

69 - ROSSELIN G.

Insulinémie et diabète
Path. et Biol. 14, 598, 1966.

70 - ROSSELIN G., BRICAIRE H., DEROT M., HAMBURGER J. et PIQUIGNOT H.

Quelle est la responsabilité des anticorps anti-insulines dans les diabètes insulinorésistants.
Presse Med. 75, 463, 1968.

71 - ROUSH W.H., CORHART I. et HAMWI G.

Insulin resistance diabetes. Reponse to phenformin.
Clin. Res. 9, 243, 1961.

72 - SCHLOSS J.

Insulin resistance (with observations in an unusual case).
Ann. Intern. Med; 19, 533, 1943.

73 - SPEGRE E.J.

Diabetes mellitus with insulin resistance. Report of a case successfully treated with tolbutamide.
Metabolism II, 562, 1962.

74 - SHEPP J.C., CUNNINGHAM R.W., RUSSEL R. et MARBLE A.

Insuline resistance clinical feactures, natural course and effects of adrenal steroid treatment.
Medecine (Baltimore) 44, 165, 1965.

75 - SMELO L.S.

Insulin resistance.
Proc. Amer. Diab. Assoc. 8, 77, 1948.

76 - SOMOGYI M. et KIRSTEIN M.

Insulin as a cause of extreme hyperglycemia and instability.
Week. Bull. St Louis Med. Soc. 32, 498, 1938

77 - SOMOGYI M.

Exacerbation of diabetes by excess insulin action. Diabetogenic affect of huperinsulinism.
Amer. J. Med. 26, 169, 1959.

78 - STROUSE S., MARTIN W., MARTIN H.E. et LYSTER R.W.

Insulin resistance.
Trans. Ass. Amer. Physicians 56, 61, 1941.

79 - SZTAVROSKY P. et WALTNER K.

Uber ein insulin-unempfind-liches diabetischers
Kind. Mschr. Kinderheilk. 37, 214, 1927

80 - TCHOBROUTZKY G.

Insulinoresistance. Anticorps anti-insuline chez l'homme.
Path. et Biol. 14, 619, 1966.

81 - URCA I. et AL.

Transplantation of a pancreatic insulinoma into an insulin resistant patients with juvenil diabetes.
Diabetes 19, 182, 1970.

82 - VALLANCE-OWEN J. et HILLEY

An insulin antagonist associated with plasma albumin.
Lancet I, 804, 1961.

83 - YALOW R.S. et BERSON S.A.

Réaction of fish insulin with human insulin antiserums.
New-Engl. J. Med. 270, 1171, 1964.

75 - ROMELO L.G.

Insulin resistance.
Proc. Amer. Diab. Assoc. 8, 77, 1948.

76 - SONODETI M. et KINSTEIN M.

Insulin as a cause of extreme hyperglycemia and instability.
Week. Brit. St Insln Med. Soc. 32, 193, 1958

77 - SONODETI M.

Excessbetion of diabetes by excess insulin action. Diabetogenic
effect of hyperinsulinism.
Amer. J. Med. 25, 169, 1959.

78 - STROUSE S., MARTIN W., MARTIN H.E. et LIEBTER R.W.

Insulin resistance.
Trans. Ass. Amer. Physicians 76, 61, 1944.

79 - SZEAVHORSKY P. et WALTNER K.

Über ein Insulin-unempfind-liches diabetikoma
Klin. Woche. Kindorheilk. 22, 214, 1927

80 - TCHECHOUTSKY G.

Insulinresistebance. Antiocrps anti-insuline chez l'homme.
Path. et Biol. 14, 619, 1966.

81 - URDA I. et AL.

Transplantation of a pancreatic insulinoma into an insulin resis-
tant patient with juvenil diabetes.
Diabetes 19, 182, 1970.

82 - VAILLANCE-CWEIN J. et IMILEY

An insulin antagonist associated with plasma glycein.
Lancet I, 804, 1961.

83 - YALOW R.S. et BERSON S.A.

Detection of high insulin with human insulin antiserum.
Nen-Engl. J. Med. 270, 1171, 1964.